

Aus dem veterinär-chirurgischen Institut der Universität Zürich
(Prof. Dr. K. Ammann)

Förderung der Epithelisierung von Hautwunden mit Pantothensäure beim Pferd

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Arthur Wettach

von Stein, Appenzell A.-Rh. und Kildberg, Zürich

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. K. Ammann

Zürich 1953

Buchdruckerei Dr. J. Weiss, Affoltern a. A.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem veterinär-chirurgischen Institut der Universität Zürich
(Prof. Dr. K. Ammann)

Förderung der Epithelisierung von Hautwunden mit Pantothensäure beim Pferd

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Arthur Wettach

von Stein, Appenzell A.-Rh. und Kilchberg, Zürich

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. K. Ammann

Zürich 1953

Buchdruckerei Dr. J. Weiss, Affoltern a. A.



*Meinen lieben Eltern
in herzlicher Dankbarkeit
gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	7
II. Pantothensäure	16
III. Literatur	19
IV. Vorversuche und Versuchsanordnung	26
1. Auswertung	26
2. Vorversuche	28
3. Versuchsanordnung	29
V. Hauptversuche	31
1. Versuche zur zeitlichen und flächenmäßigen Bestimmung der Beeinflussung der Epithelisierung	31
2. Histologische Untersuchungen	42
VI. Zusammenfassung	52
VII. Schlußfolgerungen	54
VIII. Literaturverzeichnis	55
IX. Lebenslauf	59

I. Einleitung

Die Erforschung der Wundheilungsvorgänge und ihre Beeinflussung durch chirurgische Maßnahmen und Medikamente stellt ein sehr umfangreiches, den Arzt und Tierarzt täglich beschäftigendes Spezialgebiet der Medizin dar, das in den letzten Jahrzehnten mannigfache Aenderungen erfahren hat. Doch immer wieder zeigte es sich, wie die Anwendung nicht biologischer Produkte trotz ihrer teilweise sehr guten Wirkung gegen Wundinfektionserreger die Gewebe derart schädigte, daß die Wundheilung unverhältnismäßig stark verzögert wurde. Nachdem nun die Sulfonamide und Antibiotika die Frage der Bekämpfung der Wundinfektionen unter größtmöglicher Schonung der Gewebe weitgehend gelöst haben, wird man sich jetzt Stoffen zuwenden, welche die Wundheilung im Sinne der Regeneration zu beschleunigen vermögen. Dabei müssen alle Substanzen, welche die lebenden Gewebezellen irgendwie in ihren Funktionen hemmen, zum vornherein ausscheiden. Es dürfen nur Stoffe zur Anwendung kommen, die der Organismus auch selbst verarbeitet und die, in optimaler Dosierung zur Verfügung gestellt, ihn in die Lage setzen, die vorhandenen Schäden rasch auszugleichen.

Wir müssen uns stets bewußt sein, daß nicht der Arzt, sondern der Organismus heilt und wir deshalb nur darauf achten müssen, den Geweben die notwendigen Aufbaustoffe zuzuführen und sämtliche Noxen fernzuhalten.

Die große Anzahl von Wundheilmitteln, die uns der Markt bietet, bringt es mit sich, daß es schwierig ist, deren Wirkung objektiv zu prüfen. Dazu ist nämlich eine sichere Testmethode notwendig, die nicht subjektiven Eindrücken unterliegt. Mit einem solchen Verfahren zu experimentieren gehört mit zu den Aufgaben der vorliegenden Arbeit.

Zunächst soll eine kurze Uebersicht darlegen, welche Mittel bisher mit mehr oder weniger großem Erfolg zur Beschleunigung

der Wundheilung, im speziellen der Epithelisierung angewendet wurden.

Empirisch wurde von jeher das Sonnenlicht in der Wundbehandlung verwendet, dessen Wirkung auf einer, jedoch nur oberflächlich wirksamen, bakteriziden Kraft, auf psychischer Beeinflussung, Hebung des Allgemeinzustandes, Wundaustrocknung, Vermehrung der Zelloxydation und Gefäßdilatation beruht. Besonders die UV-Strahlen von 253—265 m μ wirken nach Pfeiffer (zit. Rostock 1950) bakterizid, sie koagulieren aber das Zellplasma und stören die Fermentfunktionen, wenn sie hoch dosiert werden. Als Indikationen für die Sonnenlichtbehandlung gibt Bernhard (zit. Rostock 1950) die Atonie der Wunde infolge schlechter lokaler Ernährung oder schlechtem Allgemeinzustand an, ferner schwere Infektion, traumatische oder chemische Gewebsschädigung. Hier bilde das Sonnenlicht das beste und natürlichste Reizmittel um die Zelltätigkeit wieder anzuregen und krankhafte Zellen zu entfernen.

Digilanid kompressen und Digilanidsalben wurden von Baron (zit.) Rostock) angewandt. Sie sollen sich durch Besserung der Durchblutung, Wundreinigung, Entzündungshemmung, Granulationsanregung und Beschleunigung der Epithelisierung auszeichnen. Mit digitalishaltigen Salben will er bei Aetzwunden eine bis zu 40 % bessere Entgiftung erzielt haben. Nach Rostock (1950) wurde die äußerliche Anwendung von Digitalis schon im 17. Jahrhundert vom englischen Arzt Bate empfohlen, 1843 von Rademacher wieder aufgegriffen und auch in neuerer Zeit geprüft, so 1924 von Kaza, der es nach Transplantation in gefährdete Lappen injizierte und deren Ernährung dadurch sicherstellen konnte.

Die Balsame wurden schon im Altertum sehr geschätzt und beinahe als Universalmittel verwendet. So teilt Dioskorides mit, daß der Saft der Balsambäumchen eine sehr kräftige Wirkung habe, indem er in sehr hohem Grade erwärme, abwische, was die Augen verdunkle und die Erkältungen in der Gebärmutter heile. Er bringe ferner sowohl die Menstruation als auch die Nachgeburt, treibe die Leibesfrucht ab und beseitige, eingerieben, Fröste. So wird heute in der Tierheilkunde der Balsam Copaivae bei Gebärmutterkatarrh des Rindes verwendet.

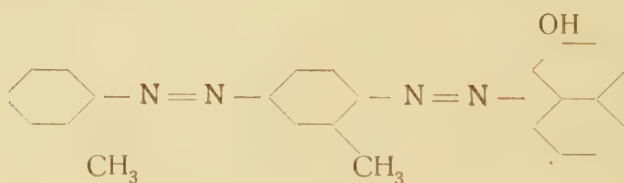
Plinius (Historia naturalis, liber XII, zit. Suter 1907) sagt: Balsam ist weitaus das kostbarste von allen, gegen alle Schlangen wirksam. Zur Klarheit der Augen trägt es am meisten bei, desgleichen lindert es Atemnot sowie alle Ansammlungen und Härten. Das Dickwerden des Blutes lindert es und reinigt die Geschwüre; für Verletzungen ist es gar nützlich, mit Schüttelfrösten sich einstellende Fieber macht es, wenn man die Patienten damit salbt, leichter. Doch muß man es mit Maß brauchen, weil es brennt und die Leiden vergrößert, falls man zuviel genommen.

Der Perubalsam, aus einer Leguminose, dem Myroxylon balsamum (L.) Harms var. β Pereirae (Royle) gewonnen, kommt aus San Salvador. Jeder Balsambaum liefert jährlich ca. 2,5 kg. Der Balsamum peruvianum nigrum besteht aus ca. 61 % Cinnamein, 15 % Harz und 23 % freier Säure.

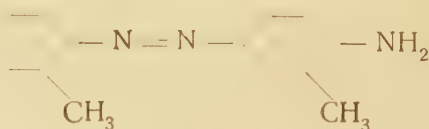
F. A. Suter (1907) machte, nachdem die aseptische Aera die medikamentöse Wundbehandlung beinahe in Vergessenheit geraten ließ, erneut auf den Perubalsam aufmerksam. Unter den nichtoffiziellen Präparaten erwähnt er das Unguentum nigrum (Unguentum Argenti nitrici, Guthrie) ein Gemisch von Zinkoxyd, Silbernitrat und Perubalsam. Als „Nebenwirkungen“ gibt er Urtikaria, Lungenkongestion und Albuminurie an. Er stellte die letale Perubalsamdosierung für Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion mit 0,5—0,33 ccm fest. Seine Untersuchungen zeigten, daß bei Meerschweinchen durch subkutane Erdinfektion hervorgerufener Gasbrand verhindert werden kann, wenn innerhalb von 6 Stunden an dieselbe Stelle Perubalsam injiziert wird. Bedingung ist, daß der Perubalsam genau an die Stelle der injizierten Erde kommt, wo er die Erdteilchen und die Mikroorganismen einzuhüllen vermag und so mechanisch bakteriostatisch wirkt. Die infizierten Tiere starben jedoch nach einigen Tagen an Tetanus. Im klinischen Teil beschreibt Suter Erfolge mit Perubalsambehandlung von komplizierten Frakturen, Schußverletzungen und operativen Wunden. Bei 522 offenen akzidentellen Verletzungen beobachtete er bei dieser Behandlung nur 4 Fälle mit eigentlichen septischen Erscheinungen. In drei Fällen trat Tetanus auf. Suter glaubt, daß der bakteriziden Wirkung des Perubalsams keine Bedeutung beizumessen sei, da nur lokal und in sehr geringen Mengen bakterizide Stoffe abgegeben werden.

Dagegen wirke der Perubalsam stark leukotaktisch und durch Einhüllung von Bakterien und Gewebstücken fäulniswidrig und bakteriestatisch. So beruht nach ihm die wundheilende Wirkung des Perubalsams nicht auf einer Anregung der Granulation und Epithelisierung, sondern auf den oben erwähnten Eigenschaften, deren bakterizide Wirkung durch die Kombination mit Silbernitrat, wie sie zum Beispiel in der Billroth'schen „Schwarzsalbe“ besteht, verstärkt werden kann.

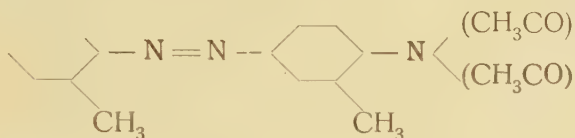
Nachdem B. Fischer (zit. Schmieden) fand, daß durch subkutane Injektion von Scharlachrot am Kaninchenohr Epithelwucherungen in der Art des Hautkarzinoms entstanden, veröffentlichte v. Schmieden (1908) seine Untersuchungen über Epithelwachstum unter Einwirkung von Scharlachrot. Mit 8 %iger Scharlachrotsalbe bildete sich, allerdings nur bei frischeroter, nicht belegter, flacher Granulation eine entzündliche Reaktion, die zum raschen Entstehen einer dicken Epithelschicht führte, in der sich histologisch alle Schichten normaler Oberhaut nachweisen ließen. 1910 erschien eine Arbeit von M. Strauß, der dieselben Ergebnisse beschreibt und besonders hervorhebt, daß die Dicke des neuen Epithels in Gelenknähe das Aufbrechen schon geschlossener Wunden verhindert. Nach Strauß ist die Wirkung des Scharlachrot dem darin enthaltenen Amidoazotoluol zuzuschreiben, da Scharlachrot eine Verbindung von Amidoazotoluol und β — Naphtol darstellt, die nach Schmieden und Hayward folgende Formel aufweist



wobei Amidoazotoluol folgende Zusammensetzung hat



Die Amidoazotoluolprodukte weisen eine starke Farbwirkung auf und wurden deshalb durch Pellidol (Diacetyl-o-Amidoazotoluol) in 2-prozentiger Salbe ersetzt, das nach R o s t o c k (1950) in therapeutischer Hinsicht einen Fortschritt darstellt und nach v. G a z a (zit. Rostock) spezifisch erregend auf die mesodermalen und die epithelialen Elemente der Kutis wirkt. Pellidol besitzt folgende Konstitutionsformel



Es stellt ein gelbliches Pulver dar, das in Alkohol, Aether, Fetten und Oelen leicht löslich ist. H e r b e r g (1913) kam nach klinischen Untersuchungen zum Schluß, daß Scharlachrot-salbe und Pellidolsalbe die schnellste überhäutende Wirkung entfalten. Bei Injektion von Pellidol und Amidoazotoluol bei weißen Mäusen fand er eine tödliche Wirkung, die durch die NH_2 -Gruppe zustande kam, die in großen Mengen im Körper frei wurde. H e r b e r g betont jedoch, daß eine Vergiftungsgefahr bei der Salbentherapie wegen der geringen Resorptionsfähigkeit der Wunden mit gesunder Granulation nicht bestehe. Nur bei Pellidol sei bei allenfalls auftretenden Schädigungen die Therapie zu wechseln.

In Versuchen der Wundbehandlung mit a e t h e r i s c h e n O e l e n fand Marie-Louise S t o c k m a n n (1937), daß aetherische Oellösungen von starker bakterizider Wirkung das Gewebe schädigen, ohne durch eine entsprechend starke Anregung der Wundheilung den Schaden kompensieren zu können. In ihren Versuchen an Meerschweinchen, die mit aetherischen Oelen und Salben behandelt wurden, heilten die Wunden mit Ausnahme der Verbrennungen nicht rascher als unbehandelte Wunden. Das 25-prozentige terpenfreie Lavendelöl ergab weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung der Wundheilung, die Exsudation wurde aber eher etwas gehemmt. Mit Baume du Chalet (aus Lavendel, Ysop, Melisse, Aqua rosae) erzielte sie ohne Schädigung des Gewebes eine lokale Leukozytose und ver-

mehrte Granulationsbildung, jedoch wurde die Epithelisierung durch die entstehende Pseudomembran gehemmt. Eine Beeinflussung der Bakterien des Wundexsudates fand nicht statt. Die Jova-Salbe (Menthol, Terpeneol, Oleum caryophylli, Vanillin, Acidum boricum und Adeps lanae) schädigte das Wundgewebe nicht, erreichte aber auch keine Beschleunigung außer bei der Heilung von Hochfrequenzverbrennungen. Als weiteres Ergebnis der Versuche Stockmanns sei erwähnt, daß mit Hochfrequenzschlinge erzeugte Brandwunden rascher heilen als mit dem Thermokauter gesetzt.

Marie-Louise Boehringer (1940) untersuchte Chlorophyllsalben im Vergleich mit Unguentolan, Laktoflavinsalbe und der Salbengrundlage Dermocetyl-Siegfried am Kaninchen. Chlorophyllsalben mit 0,5—0,01 % Chlorophyll bewirkten eine Beschleunigung und Verbesserung von Granulation und Epithelisierung, welche die Unguentolanwirkung übertraf. Bei Behandlung mit Laktoflavinsalbe fiel Boehringer besonders eine starke Verzögerung der Epithelisierung auf.

Gentinetta (1943) kam zu folgenden Schlüssen: Die zur Wundheilung verwendeten, aus Blatt- und Blutfarbstoffen hergestellten Porphyrinsalben müssen aseptisch gehalten werden. Die bakteriostatische Kraft des Chlorophylls sei nachgewiesen, aber relativ gering. Haematoporphyrin, ein eisenfreies Haemoglobinderivat sei noch wirksam, ebenso zeige Bilirubin, in welchem die Pyrrole nur noch kettenförmig miteinander verbunden sind, eine deutliche, die Granulation fördernde Kraft. Die Porphyrinwirkung wurde von Berger (1947) an Kaninchen weiter untersucht und ergab vor allem eine starke Anregung der Granulationsbildung. Er glaubt, jedoch ohne exakte Messungen, dem Porphyrin eine direkte epithelisierungsfördernde Wirkung zuschreiben zu dürfen, die nach Goldmann (zit. Berger) beträchtlich sein könne und nach dessen Versuchen bei Korneadefekten ein direkter Schluß möglich sei, da diese Defekte nur Epithelgewebe betreffen. Auch Berger bezeichnet die desinfizierende Wirkung des Porphyrins als zu gering, um stärkeren Infektionen wirksam entgegenzutreten zu können. Die Resorption der grünen Wirkstoffe (Porphyrine aus Blattgrün und Blutfarbstoff) erfolgte aus der Salbe sehr langsam in etwa 3—4

Tagen, sodaß der Verband jeweils so lange liegen gelassen werden mußte.

Damit wird in biologischem Sinne eine Förderung der Granulation und Epithelisierung durch körpereigene Substanzen erreicht unter denen auch den **V i t a m i n e n** besondere Bedeutung zukommt. Schon früh war in der Volksheilkunde bekannt, daß ungesalzene Butter Wunden günstig beeinflusse. Als vor mehreren Jahren auf den Vitamingehalt der Salben hingewiesen wurde, hat man dem Vitamin D die größte Wirkung beigemessen. Als dann die Epithelschutzfunktion des Vitamin A bekannt wurde, fand dieses Vitamin vermehrt Anwendung. **H a n k e** (1943) schrieb, daß das Vitamin A bei der Wundheilung nur gemeinsam mit der Cholesterinsalbengrundlage wirksam ist und nur in Verdünnungen von 1:1000 bis 1:100, während bei 1:20 bereits eine Verzögerung der Wundheilung eintritt. **R o s t o c k** (1950) erwähnt die Arbeit von **L ö h r**, der feststellte, daß Salbengrundlagen für sich allein (Vaseline, Lanolin, Eucerin etc.) besonders solche mit höherem Gehalt an Cholesterinderivaten die Wundheilung verzögern. Daraus wurde auf die günstige Wirkung der Vitamin A und D im Lebertran geschlossen. Zur Wirkung des Lebertrans erwähnt **H a n k e** sicher mit Recht, daß außer den Vitaminen auch die darin enthaltenen ungesättigten Fettsäureverbindungen („Vitamin F“) eine günstige Wirkung ausüben. Die Untersuchungen, die **L ö h r**, **U n g e r** und **Z a c h e r** (1937) an über 700 Meerschweinchen durchführten zeigten folgende Ergebnisse:

L e b e r t r a n wirkt für sich allein wundheilungsfördernd. Die Salbengrundlagen sind für Wirkung nicht von qualitativ spezifischer oder grundlegender Bedeutung. Der wesentliche Anteil besteht in der Wirkung der Vitamine A und D sowie der ungesättigten Fettsäureverbindungen. Höhere Vitaminkonzentrationen, besonders von Vitamin A bewirken eine Heilungsverzögerung. Die ungesättigten Fettsäureverbindungen bewirken für sich allein ebenfalls eine Beschleunigung der Wundheilung, sind jedoch zusammen mit den Vitaminkomponenten des Lebertrans bedeutend wirksamer. Die Lebertranwirkung wird als eine lokale oder allgemeine katalytische oder induktive Beeinflussung von oxy-

dativen Zellvorgängen beurteilt, die durch die Gesamtheit oder die Einzelsubstanzen des Lebertrans erzielt wird.

Nach **L a u b e r** (zit. **H a n k e** 1943) geht die Wirkung der Vitaminsalben über den ganzen Organismus und ist nicht lokal bedingt. Dagegen spricht die Arbeit von **L e d e r** (1946), der bei einer ausgedehnten Verbrennung auf einen kleinen Bezirk Bepanthensalbe-Roche applizierte, worauf nur in diesem Gebiete eine rasche Besserung der Wundverhältnisse eintrat, nicht aber nebenan, wo er Pellidolsalbe auftrug, deren Wirkung erst später und viel langsamer erkennbar wurde.

Die bisherigen Untersuchungen zeigten, daß Vitamin A, das die Bindegewebsneubildung fördernde C, D und Pantothensäure perkutan resorbiert werden, jedoch in wechselndem Ausmaße. Die Resorptionsverhältnisse in Wunden sind jedoch noch viel unübersichtlicher und wenig bekannt. Wir dürfen daher annehmen, daß bei lokaler Applikation von Vitaminen diese zur Hauptsache direkt wirken, daß aber doch ein Teil der Vitamine in den Organismus gelangt und von hier aus wieder die Wundheilung beeinflussen kann.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß die Wundheilungsvorgänge, im speziellen die Epithelisierung durch Pellidol, Porphyrole als Abkömmlinge von Chlorophyll und Haemoglobin sowie durch Lebertran, besonders Vitamin A, gefördert werden.

Nachdem neu die große Bedeutung der P a n t o t h e n s ä u r e für den Schutz der Epithelien erkannt wurde, und nachdem die Untersuchungen an Laboratoriumstieren diese Erkenntnisse bestätigen, wurden am Menschen Versuche mit Pantothensäure gemacht. **G e h l**, **L e d e r** und andere konnten sehr schöne Erfolge erzielen und haben sie zum Teil durch Photographien belegt.

So haben wir uns entschlossen, mit möglichst genau dokumentierbarer Methode den Einfluß der Pantothensäure, beziehungsweise ihres Alkohols, des Panthenols in Form von Bepanthensalbe-Roche auf die Epithelisierung von Hautwunden am Pferd zu untersuchen.

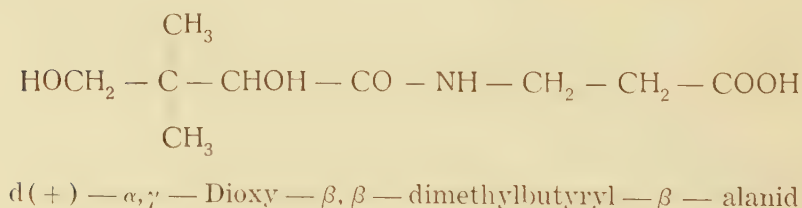
Die Pantothensäure wirkt im Organismus als ein Bestandteil des Coenzym A. Entsprechend ihrer Epithelschutzfunktion

ergibt sich nach Hannalla (1947) und andern folgendes weite Indikationsgebiet:

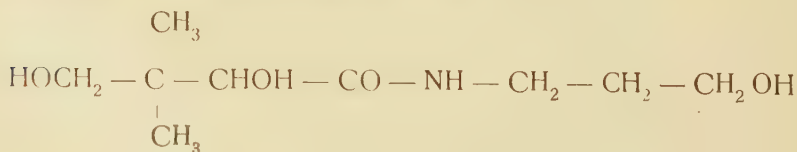
Stomatitiden, Laryngitis, Rhinitis (besonders Rhinitis vasomotoria, in hohen Dosen), Magen-Darmerkrankungen, Leberschutztherapie, Wunden, Phlegmonen, Varizen, klaffende und sezernierende Operationswunden, Verbrennungen, Dermatitis, beginnender Haarausfall, beginnendes Ergrauen der Haare, Fluor albus, Tonsillektomie, bei Ratten außerdem Entzündungen der Respirationsorgane, bei Hühnchen als Antidermatitisfaktor und bei Rückenmarksschädigungen. Ferner wurde mit Pantothensäure bei starker Schilddrüsentherapie als Synergist und Schutzstoff gute Resultate erzielt.

II. Pantothensäure

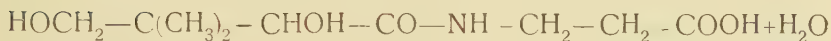
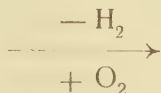
Nachdem bei der fortschreitenden Analyse des Vitamin B-Komplexes das Vitamin B₅ an Fullererde adsorbiert worden war, fanden sich im Filtrat noch Faktoren, welche für Hefe und andere Mikroorganismen zum Wachstum notwendig waren. Der wichtigste dieser Filtratfaktoren wurde 1931 von Williams und Bradway Pantothensäure genannt, weil diese Substanz im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet ist. 1938 gelang ersterem die Isolierung der Pantothensäure aus Leber wie auch die partielle Synthese. 1939 entdeckte er fast gleichzeitig mit Woolley den chemischen Aufbau. Williams und Stiller gelang 1940 schließlich die Totalsynthese der Pantothensäure, die ein hellgelbes, visköses Öl darstellt, das in Wasser und Alkohol mit saurer Reaktion löslich, gegenüber Licht und Luft beständig, gegenüber Hitze, Alkali und Säuren empfindlich ist. Die Pantothensäure weist folgende Formel auf: C₁₀H₁₇O₅N, in der Konstitution



In der Praxis wird die Pantothensäure in Form des ihr entsprechenden Alkohols angewendet, dem **Panthenol**



Panthenol stellt ein farbloses, wasser- und alkohollösliches Oel dar. Seine Ca- und N-Salze sind hitze- und sauerstoffbeständig. Das Panthenol wird im Körper durch Oxydation der primären Carbinolgruppe in Pantothensäure übergeführt:



Daß das Panthenol nicht schon als solches wirkt, zeigte *Burlet* (1944) durch Versuche an Milchsäurebakterien, welche diese Umwandlung nicht vollziehen können und wohl auf Pantothensäure, nicht aber auf Panthenol mit einer Wachstumssteigerung und einer erhöhten Milchsäurebildung reagierten. Einen direkten Beweis für diese Umwandlung erbrachte *Burlet* mit der quantitativen Bestimmung der Pantothensäureausscheidung an pantothensäurefrei ernährten Ratten vor und nach Verabreichung von Panthenol und mit einem ähnlichen Versuch am Menschen.

Die mikrobiologische Bestimmung des Pantothensäuregehaltes beruht darauf, daß Milchsäurebakterien, die in einer Kulturflüssigkeit, welche außer Pantothensäure alle zum Wachstum erforderlichen Salze, Nähr- und Wirkstoffe enthält, nur ein beschränktes Wachstum entfalten. Zusatz von Pantothensäure bewirkt normales Wachstum und dementsprechend Steigerung der Milchsäurebildung (*Burlet* 1944). Die Milchsäurebildung ist den zugesetzten Pantothensäuremengen im Bereiche von 0,01 γ bis 1 γ pro 10 ccm Kulturlösung annähernd proportional. Als Testorganismus dient ein aus saurer Milch isolierter *Lactobacillus casei* (kurze, Gram-positive Stäbchen, 0,8—1 μ lang und 0,5—0,7 μ dick, einzeln oder in Ketten liegend). Um einheitliches Impfmateriel zu erhalten wird eine optisch bestimmte Bakterienaufschwemmung verwendet, die in einer Kulturlösung folgender Zusammensetzung für 10 ccm gezüchtet wird:

6 mg	Pepton	100 mg	Glucose
1 mg	l-Cystin	1 γ	Lactoflavin
0,88 mg	Natriumacetat	5 mg	Na ₂ HPO ₄
2,5 mg	l-Asparagin	5 mg	KH ₂ HPO ₄
2 mg	MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,1 mg	FeSO ₄ ·7H ₂ O
0,1 mg	NaCl	50 mg	Hefeauszug

Die Menge der gebildeten Milchsäure erreicht innert 48 Stunden einen Endwert, der nicht mehr überschritten wird und mit n/10 NaOH bestimmt werden kann.

Interessant sind auch die Untersuchungsergebnisse der Wirkung der Homologe des Panthenols. Nach den ersten Angaben soll das d-Panthenol (optisch aktiv, rechtsdrehend) allein biologisch wirksam sein. Nach *Schneider* (1946) ist das d-Panthenol voll wirksam, während das l-Panthenol (optisch linksdrehend durch spiegelbildliche räumliche Anordnung der Atome) biologisch unwirksam ist. Die biologische Wirkung der meisten Vitamine, so auch des Panthenols ist weitgehend vom Aufbau der Moleküle abhängig. Schon kleine Aenderungen können ein Verschwinden oder einen deutlichen Abfall der Wirkung verursachen. Nach *Jürgens* und *Pfalz* (1944) wirkt das d,l-Panthenol, das razemische Produkt, das aus einer Mischung von d-Panthenol und l-Panthenol-Molekülen besteht, auf die Leber der Ratte eher besser als reines d-Panthenol. Auch dem nor-Panthenol fehlt die spezifische Pantothen säurewirkung vollkommen, während das Homopanthenol eine schwache Wachstumswirkung aufweist.

Nach der Beschreibung des Verhaltens der Pantothen säure und des Panthenols in der Laboratoriumsuntersuchung sei anhand der Literatur die Wirkung der Pantothen säuremedikation in der Praxis gezeigt.

III. Literatur

In der Literatur finden sich außer den Untersuchungen bei Laboratoriumstieren, die nach Pantothensäuremangelkost mit gutem Erfolg auf Bepanthen reagierten, nicht sehr viele Angaben. Am meisten befassen sich die Autoren mit dem Einfluß des Bepanthens auf die Behaarung. So wurden in einer Versuchsreihe von Gsell (1944) neun Fälle von Alopezie geheilt, zwei trotzten der Behandlung, ebenso ein Fall von Alopecia areata. Oesch (1946) stellte einen fördernden Einfluß auf die Repigmentierung ergrauter Haare fest, ebenso eine Hemmung des Haarausfalls. Doch auch bei ihm trotzten vier Fälle von Alopecia areata intensivster Behandlung. Bei seinen Versuchsreihen fiel auf, daß die mit Pantothensäure behandelten Patienten äußerst selten an Schnupfen erkrankten. In Versuchen konnte er einen besonders günstigen Einfluß sehr hoher Bepanthengaben auf die Rhinitis vasomotoria beobachten. Sciclounoff und Naz (1945) erzielten sehr gute Resultate bei der lokalen Behandlung von Noma, gangraenösen Affektionen von Haut und Schleimhäuten, Phlegmonen, infizierten Operationswunden, Brandwunden und Empyemen. Sie beobachteten Fälle, die unter Pantothensäurebehandlung günstig verliefen, nachdem alle üblichen Behandlungsverfahren versagt hatten. Mit der Behandlung entzündlicher Zahnfleisch- und Mundschleimhauterkrankungen haben sich vorwiegend Zahnärzte befaßt. Maeglin (1947) beurteilt die verschiedenen Behandlungsmethoden dahin, daß die Anwendung der bisher üblichen Adstringentien und Desinfizientien durch die Anwendung von Antibiotica und Vitaminen als weit überholt zu betrachten ist. Sulfonamide hält Maeglin zur Behandlung banaler Zahnfleischentzündungen für entbehrlich. Neben der örtlichen nicht medikamentösen Behandlung werden auch von Reep (1946) und Harnisch (1946) Vitamin C und Vitamin B-Komplex, von Harnisch auch Vitamin A

empfohlen. H. Beck, W. W. Wainwright und Agnes, F. Morgan (1943) unternahmen vergleichende Untersuchungen über Veränderungen der Mundschleimhaut bei Pantothen-säure- und Nicotylamidmangel und Mangel an unbekannten Teilen des Vitamin B-Komplexes. Beim Hund traten bei Pantothen-säuremangel vor allem Veränderungen in der Gingiva auf. Es bildete sich eine ausgedehnte Hyperkeratose des Oberflächenepithels. Dieses löste sich größtenteils ab und lange, fingerähnliche epitheliale Sprosse drangen ins Bindegewebe vor. Gelegentlich war das Oberflächenepithel zu einer feinen Linie reduziert oder auf größere Strecken überhaupt verschwunden. W. W. Wainwright und Marjorie M. Nelson (1945) fanden bei Ratten nach Pantothensäuremangelkost Desquamation, Hyperkeratose, Proliferation und Nekrose des Epithels von Gingiva und Mundschleimhaut, sowie Hyperkeratose und Nekrose des Zahn-zementepithels.

Zwei Forscher befassen sich besonders mit dem Einfluß der Pantothensäure auf die Wundheilung, so Leder (1946), der mit Bepanthen eine ausgedehnte Verbrennung II. bis III. Grades mit starker Verschlechterung des Allgemeinzustandes: Appetitlosigkeit, Haematurie, Tachykardie, sekundärer Anaemie bis 47% Haemoglobin und starkem Haarausfall geheilt hat. Er erzielte eine glatte Narbe und vollständige Behebung aller übrigen Schäden. Bei wiederholten Transplantationen nach Thiersch heilten die Lappen entweder nur zu 10% an oder wurden nach 10—14 Tagen unansehnlich, braun und schrumpften leicht. Zwei Tage nach dem Einsetzen der Bepanthenbehandlung zeigten die behandelten Stellen ein frisches Aussehen und die Wundränder eine kräftige Epithelisierung. Im Kontrollversuch wurden kranial und medial der mit Bepanthen-Salbe behandelten Stelle zwei gleich große Bezirke mit Pellidolsalbe behandelt. Diese ließen anfänglich überhaupt keine Veränderungen feststellen. Die später einsetzende Epithelisierung blieb aber hinter der mit Bepanthen behandelten Stelle weit zurück. Leder warnt davor, infizierte Brandwunden mit Salbe zu behandeln, da unter der Salbenschicht die Infektion weitergeht.

Gehl (1950) rühmt die vorzügliche Wirkung von Bepanthen besonders in Fällen mit großen Defekten wo eine Plastik

oder Transplantation nicht möglich sei. Bei einem von ihm behandelten Fall einer Starkstromverbrennung mit tiefen Nekrosen bis auf die Handknochen erreichte er in dreiwöchiger Behandlung mit den üblichen Methoden nichts. Mit Bepanthen reinigte sich die Wunde unter Abstoßen der Nekrosen rasch und vom Wundrand her setzte eine schnelle Epithelisierung ein. Da ihm das Bepanthen ausging, kam es fast schlagartig zum Stehenbleiben der Wundheilung. Diese schritt erst nach Wochen weiter fort, als die Bepanthenbehandlung erneut einsetzte. Auch nach Operation einer Syndaktylie, einer schweren ulcerösen unspezifischen Balanitis, einer Phimose mit vollständiger Verklebung des innern Blattes, wobei es bei der Ablösung zu schweren Defekten an der Glans Penis kam, sah G e h l eindrucksvolle Erfolge. Alle Fälle zeigten eindeutig eine beschleunigte, kosmetisch hervorragende Wundheilung.

H a n n a l l a (1947), der die bisherigen Erfahrungen von S c i c l o u n o f f und N a z zusammenfaßt und detailliert, erwähnt Erfolge auf beinahe allen oben erwähnten Indikationsgebieten. Ueber den Wirkungsmechanismus der Pantothensäureapplikation gibt er nur die Ansicht von S c i c l o u n o f f und N a z wieder, die an eine wahrscheinliche Stimulation der fermentativen Prozesse der geschädigten Gewebe denken, deren Abwehrkräfte dadurch gefördert würden. Wahrscheinlich sei auch eine Anregung der Phagozytose und damit der Infektionsabwehr. An anderer Stelle verweist er auf die Arbeit von G l a n z m a n n und M e i e r (1945), welche die Zusammenhänge zwischen Pantothensäure und Schilddrüse untersuchten. Klinische Beobachtungen führten G l a n z m a n n 1943 zur Entdeckung einer Korrelation der Pantothensäure mit der Schilddrüse. In Fällen von infantilem Myxoedem mit mangelhaftem Haarwuchs und Alopezie war die Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten von ungenügender Wirkung. Die kombinierte Verabreichung von Schilddrüse und Pantothensäure führte in relativ kurzer Zeit zu recht üppigem Haarwuchs. Bei einem 1¼ Jahre alten Mädchen mit infantilem Myxoedem führte die mit steigenden Dosen während fünf Monaten durchgeführte Schilddrüsentherapie wohl zu einer Besserung des Myxoedems, doch erst nach Zusetzen von Bepanthen besserte sich die bestehende Anaemie rascher. Es zeigte sich auch ein erstaun-

lich üppiges Wachstum der Kopfhaare. Ein zweijähriges Mädchen mit kretinoidem Gesichtsausdruck, breitem Mund, Makroglossie und noch vollkommen zahnlosen Kiefern, myxoedematös gequollener, teilweise gelb-bräunlich verfärbter Haut, mit struppigem, strähnigem und teilweise fehlendem Haarwuchs sowie allgemeiner Unterentwicklung verlor nach drei Monaten Schilddrüsenthherapie den myxoedematösen Habitus. Da Haarwuchs und Dentition keine Verbesserung zeigten wurden zusätzlich Vitamin B₁₂ und Pantothensäure verabreicht, außerdem bekam das Kind einen Vi-De-Stoß zur Förderung der Dentition. Hierauf besserte sich zuerst die Anämie, nach drei Wochen ließ sich bereits auch die Wirkung auf den Haarwuchs feststellen, nur die Dentition erfolgte zögernd, sodaß das Kind nochmals einen halben Vi-De-Stoß erhielt. Die weitere Therapie mit 3 x täglich 1 Tablette Elityran und 1 Tablette Bepanthen ließ das Kind weiter deutliche Fortschritte machen, sodaß es mit 3 Jahren normal war, üppiges Lockenhaar und ein normales, vollständiges Gebiß besaß. Glanzmann und Meier führen noch einen dritten, gleich verlaufenen Fall an. Die stoffwechselsteigernde Wirkung des Schilddrüsenhormons steigert das Bedürfnis für Vitamine und bringt so eine Avitaminose rascher zum Ausbruch. Ein Antagonismus besteht zwischen dem Vitamin D, das die Verkalkung fördert und dem Nebenschilddrüsenhormon, das die Knochen entkalkt.

Nach den Untersuchungen von Abelin (zit. Glanzmann und Meier) kann die Toxizität des Thyroxins durch Vitamin A, Aneurin, Laktoflavin und andere abgeschwächt werden, was jedoch nur bei geringen Dosen von Schilddrüsenhormon gelingt. Glanzmann und Meier entdeckten bereits 1943, daß die Pantothensäure, beziehungsweise das Panthenol imstande ist experimentellen, schwersten, sonst tödlichen Thyreotoxikosen bei Ratten entgegenzuwirken. In weiteren Untersuchungen stellten sie fest, daß sowohl Ratten wie Mäuse bei Pantothensäuremangel eine herabgesetzte Schilddrüsentätigkeit aufweisen. Bei Rattenversuchen mit sehr hohen Elityrandosen mit oder ohne Bepanthen konnte festgestellt werden, daß die Thyreotoxikose ohne Bepanthen zu erheblicher Leberatrophie mit völligem Schwund des Glykogens führte, während mit Bepanthen trotz enormer Elityrandosen keine Leberpatrophie und kein vollständiger Schwund

des Glykogens eintraten. Nach Glanzmann und Meier scheint Bepanthen die Tachycardie bei Akrodynie des Kindes herabzusetzen und bei Lipoidnephrosen haben sie während langer Zeit mit Erfolg die hohen Schilddrüsendosen mit dem Synergisten und Schutzstoff Bepanthen kombiniert. Jürgens und Pfalz (1943) fiel auf, daß bei Pantothensäuremangelratten erhebliche entzündliche Veränderungen der Respirationsorgane vorlagen. In ihren Versuchen trat bei Pantothensäuremangelratten zwischen 8 und 14 Wochen eine Rhinitis exsudativa haemorrhagica auf, die spontan auf Trachea, Bronchien und Lungen übergriff, worauf die Tiere unter ständigem Gewichtsverlust zwischen 14 und 18 Wochen eingingen. In den Lungen fanden sich stark entzündliche Veränderungen, meist in Form peribronchaler Infiltrate, fibrinösem Exsudat in den Alveolen, Parenchymlutungen und hochgradigen fibrinösen Bronchitiden. Die gleichzeitige Untersuchung der Leber ergab diffuse, meist großtropfige Fettinfiltrationen besonders der Leberzellen der Läppchenperipherie mit gelegentlicher Zellvermehrung in der Umgebung der Zentralvenen. Die Leberzellen zeigten überwiegend normalen Bau, die Disse'schen Räume waren stellenweise erweitert. Die Kupfer'schen Sternzellen traten meist auffallend deutlich hervor, waren vergrößert, dunkel und reichlich gekörnt, zeigten also eine ausgeprägte Speicherung. Die Leberveränderungen können somit als Hyperämie mit diffuser Läppchenverfettung und beginnenden entzündlichen Vorgängen bezeichnet werden. Am Verdauungsapparat der schwerkranken Pantothensäuremangelratten fanden Jürgens und Pfalz ausgeprägte Atonie mit starkem Meteorismus und mit Hyperämie des Jejunums. Die Nieren zeigten außer Hyperämie wenige streifenförmige Blutungen und das Bild der „trüben Schwellung“, sonst aber keine schweren pathologisch-anatomischen Veränderungen. Hingegen boten die Nebennieren fast stets einen bemerkenswerten Befund. Sie waren vergrößert, grau-rötlich statt gelb und oft von Petechien und Haemorrhagien durchsetzt, die sich fast ausschließlich in der Zona reticularis, selten in der Zona fasciculata fanden. Diese Zonen waren hyperämisch und enthielten reichlich Blutfarbstoffablagerungen und ihre Zellen waren oft lipoidarm. Das Nebennierenmark war stets hyperämisch. Die von der 6. Versuchs-

woche an auftretenden Fellveränderungen (struppig, glanzlos, ergrauend) sowie den Tod der Versuchstiere betrachten Jürgens und Pfalz als Folgen der Nebennierensuffizienz. Bei der kurativen Verabreichung von Pantothensäurepräparaten gelang es bei entsprechender Dosierung sämtliche Veränderungen zur Abheilung zu bringen. Ueber die Wirksamkeit der einzelnen Produkte haben wir uns bereits geäußert. Bei den prophylaktisch behandelten Tieren traten bei genügender Dosierung außer einer leichten Nebennierenhyperämie keine pathologischen Veränderungen auf.

Im Anschluß an diese ausführliche Beschreibung der Mangelerscheinungen bei Ratten möchte ich kurz diejenigen von Hunden mit Pantothensäuremangel anführen, die in Gewichtsverlust, Tachykardie, Erbrechen, Durchfall, makrocytärer Anämie und ebenfalls in Fellveränderungen bestehen. Auch bei Hunden kann Pantothensäuremangel zum Tode führen (Glanzmann und Meier 1945).

Bei genauerer Betrachtung dieses vielgestaltigen Bildes der Pantothensäureavitaminose erkennen wir, daß die pathologischen Veränderungen die Organe epithelialer Herkunft betreffen. Für ein geregeltes Zusammenwirken der Stoffwechselvorgänge dieser Organe sind anscheinend alle Teilfaktoren des Vitamin B-Komplexes notwendig. Wenn auch nur ein Teil, hier die Pantothensäure, fehlt, kommt es zu schweren Störungen und zum Tod. Anhand der Literatur vermögen wir zu erkennen, daß die Pantothensäure ein sehr ausgedehntes Wirkungsfeld besitzt. Obwohl die Wirkungsweise der Pantothensäure im Organismus noch nicht vollständig abgeklärt ist, können doch nach Edlbacher-Leuthard (1952) folgende Ergebnisse als gesichert gelten. Der größte Teil der Pantothensäure ist wahrscheinlich in den Zellen in Form des Coenzym A enthalten. Coenzym A stellt ein Nucleotid dar, welches neben der Pantothensäure Ribose, Adenin und eine schwefelhaltige Verbindung enthält. Wesentliche Bedeutung kommt der Pantothensäure im Essigsäurezyklus zu. Die „aktivierte“ Essigsäure stellt die Acetylverbindung des Coenzym A dar, die bei der Bildung von Fettsäuren aus Kohlehydraten, bei der Acetatbildung und der Acetessigsäurebildung beteiligt ist. Eine große Rolle spielt das Coen-

zym A im Fermentsystem der Leber, welches Amine mittels Essigsäure zu acetylieren vermag wenn Adenosintriphosphat (ATP) vorhanden ist, und in einem Fermentsystem des Gehirns, welches unter ähnlichen Bedingungen Acetylcholin synthetisiert. Obwohl die Wirkungsweise der Pantothensäure erst so weit abgeklärt ist, steht fest, daß sie allein oder zusammen mit andern Vitaminen oder Hormonen bei richtiger Auswahl der Fälle eine wertvolle Ergänzung unseres Arzneischatzes darstellt.

Die Literatur hat gezeigt, daß die Pantothensäure vor allem eine epitheliotrope Wirkung ausübt, was die Erscheinungen der Pantothensäureavitaminosen besonders auffällig demonstrieren, und daß sie bei der Wundheilung die Epithelisierung fördert.

Diese Tatsache gab Anlaß zu folgenden Versuchen über die Epithelisierung von Hautwunden unter Pantothensäureeinfluß beim Pferd.

IV. Vorversuche und Versuchsanordnung

1. Auswertung

Für die Auswertung der Versuche über Pantothensäurewirkung auf die Epithelisierung von Wunden ist eine Methode erforderlich, die einen meßbaren Vergleich von behandelter und unbehandelter Wunde ermöglicht. In dieser Hinsicht betont S c h n e i d e r (1937), daß die Beurteilung einer Medikamentwirkung besonders durch das Vorwiegen subjektiver Eindrücke auf Schwierigkeiten stößt: „Jeder, der sich mit Hingabe der operativen Heilkunde widmet, weiß, daß man Erfolge immer dann sieht, wenn man sich mit einem Krankheitsbild besonders sorgfältig beschäftigt. Dieser Standpunkt muß gerade in der Wundbehandlung immer betont werden, weil er weitgehend für den Erfolg verantwortlich zu machen ist.“ Nach B a r o n (1943) ergibt die Prüfung eines Medikamentes an bei gesunden Tieren künstlich gesetzten Wunden keine zuverlässigen Prüfungsmöglichkeiten, weshalb er eine eigene Methode zur Untersuchung der die Wundheilung beeinflussenden Medikamente anwandte. Er injizierte eine die zu prüfende Substanz enthaltende Salbe dem Versuchstier an einer bestimmten Körperstelle streng subkutan; an einer entsprechenden Stelle injizierte er Salbengrundlage oder eine Vergleichssalbe. Nach einiger Zeit wurde aus dem über der Salbe vorgewölbten Hautgebiet mit einer rotierenden Stanze ein Hautstück entfernt und die Heilung der entstandenen Wunden verglichen. Diese Methode erscheint mir besonders deshalb weniger geeignet, da die verschiedenen Wirksubstanzen in ganz unterschiedlichem Maße resorbiert werden. So werden Porphyrole und wasserlösliche Vitamine bis zum Zeitpunkt der Wundsetzung bereits vollständig aus der Salbe resorbiert und bestimmt auch größtenteils vom Organismus wieder ausgeschieden.

Nach G r a f (1943) gilt als Vorbedingung für die pharmakologische Forschung an Wunden nur eine durch ein Instrument mit genau begrenzter Aussparung rasch herzustellende und je-

derzeit reproduzierbare Wunde, die an genau ausgemessener Körperstelle von Tieren gleichen Wurfs oder sonst gleicher Art und unter Berücksichtigung der Zeit gesetzt wird. Zudem sollte die Weiterbehandlung nur in meßbaren Eingriffen bestehen können (Pressionsdruck der Tupfer und Verbände, gleiches Material etc.). So haben wir bei jedem Pferd in beiden Versuchen gleiche Decken und gleiche Mengen identischen Verbandmaterials (sterile Gaze, entfettete Baumwollverbandwatte und Leinentüchlein) verwendet. Nach Graf gibt auch die Messung der Epithelisierungszone durch Zellophan ein anschauliches Bild der Wundheilung. Nach Stockmann (1937) zeichnete Carrell (1915) auf steriles Zellophan sowohl den äußern Rand der Narbe wie den innern, gebildet durch die Grenze zwischen Epithel und Granulationsgewebe durch und bestimmte mittels eines Planimeters die Fläche der Wunde und diejenige der Narbe. Diese Werte wurden in ein Ordinatensystem eingezeichnet. Die eine Kurve entsprach der noch nicht epithelisierten Wundfläche, die Ergänzung zur Flächenkurve der Narbe ergab das Maß der epithelisierten Fläche. Marie-Louise Stockmann hat in ihrer Arbeit die Methode von Chiasserini angewendet, der das einfache Verfahren empfiehlt, Länge, Breite und Tiefe der Wunde in regelmäßigen Abständen zu messen und die Ergebnisse in ein Ordinatensystem einzutragen. Diese Methode ist nicht so exakt wie die von Beverly und Douglas (zit. Graf) angegebene, aber erheblich weniger kompliziert und gibt gute Aufschlüsse über die Wirkungsweise der therapeutischen Maßnahmen. Beverly und Douglas haben die Wundverhältnisse auf einen durchsichtigen Stoff aufgezeichnet, ausgeschnitten, gewogen, durch die Gewichtskonstante des Materials dividiert und erhielten so die Größenveränderung der Wunde. Wir haben uns entschlossen, gleichzeitig die Methode von Carrell und Chiasserini anzuwenden, um möglichst genaue Messungen und doch fortlaufend annähernd richtige Vergleichszahlen zu erhalten. Entsprechend der Methode von Chiasserini wurden in Abständen von 3—5 Tagen — wenn die Wundheilung langsamer fortschritt auch in größeren Abständen — Länge und Breite der noch nicht epithelisierten Wundflächen gemessen und die Maße in die Versuchsprotokolle eingetragen. Anschließend errechnen-

ten wir die Fläche aller Wunden und die durchschnittliche Fläche für den betreffenden Tag. Diese Werte wurden in ein Ordinatensystem eingetragen. Die dabei erhaltene Kurve stellte den Verlauf der Wundheilung dar, sie berücksichtigt jedoch nicht, ob die Heilung durch Wund Schrumpfung oder Epithelneubildung erfolgte. So ergab sich fortlaufend ein Bild über das Voranschreiten unserer Versuche. Gleichzeitig zeichneten wir nach der Methode von C a r e l l den äußern Rand der Narbe und den innern Rand des neugebildeten Epithels auf durchsichtiges Papier durch. Die so erhaltenen Bilder wurden mit einem Planimeter ausgemessen. Die eine der beiden erhaltenen Kurven stellte die offene Wundfläche, die andere die Gesamtfläche der Narbe dar. Die Differenz zwischen den beiden Kurven ergibt die Fläche des neugebildeten Epithels, die der ursprünglichen Gesamtwundfläche abzüglich der Wund Schrumpfung entspricht.

2. Vorversuche

An einer operativ behandelten Widerristfistel versuchten wir vorerst, die günstigste Form der Applikation der Bepanthenpräparate festzustellen. Bei dieser Behandlung epithelisierte die Wunde gut und subjektiv auch sehr rasch. Wegen erneuter Fistelbildung mußte dann nochmals operiert werden. Auch die neue Wunde epithelisierte schön und rasch mit Bepanthen salbe Roche, weshalb in den folgenden Versuchen neben der Bepanthenlösung vor allem die Bepanthen salbe angewendet wurde.

Unserem Ziel entsprechend begannen wir unsere Versuche an zwei Pferden mit Transplantation. In der Sattellage wurde ein 11x15 cm großes Hautstück ohne Subkutis entfernt und sobald eine gute Granulation vorhanden war, pflanzten wir nach der Methode Braun (M o s e r 1950) zwanzig der Schenkelinnenfläche entnommene Epidermisstücke ein. Um bei allen Versuchen identische Verhältnisse zu erzielen, wurden die Transplantate aus den eben entnommenen Epidermis läppchen in gleicher Größe ausgestanzt. Mit einem feinen, mit einer Arretierung versehenen Skalpell erfolgte der Einstich ins Granulationsgewebe, sodaß alle Pflänzlinge in dieselbe Tiefe gesetzt werden

konnten. Die Verteilung der Pflänzlinge auf der Fläche wurde an Hand einer Schablone vorgenommen. Die Pflänzlinge wuchsen in das Granulationsgewebe ein, nach etwa 6 Tagen erschien dunkles, abgestoßenes Epithel an der Oberfläche und schließlich begann sich innerhalb der nächsten Woche an der Oberfläche ein feiner Epithelschleier zu bilden. Nach dieser Zeit hielten wir den Stand der Epithelisierung in einer ersten photographischen Aufnahme fest, um nachher die Ausbreitung des Epithelschleiers bis zur vollständigen Ueberhäutung auf nachfolgenden Photographien ausmessen zu können. Auf diese Weise sollte eine genaue Kontrolle der Heilung mit und ohne Behandlung möglich sein. Nun aber hörte in kurzer Zeit bei behandelter und unbehandelter Wunde das Wachstum der Pflänzlinge auf und 3, respektive 4 Wochen nach der Transplantation mußte ich die Versuche abbrechen. In der Annahme, daß die Pflänzlinge durch das Ausstanzen geschädigt wurden, führte ich nach einiger Zeit an beiden Pferden die Transplantation noch einmal, aber ohne Ausstanzen so durch, wie sie stets an unserer Klinik ausgeführt wird. Doch auch diese Pflänzlinge zeigten ein sehr schlechtes Wachstum und die Wunden schlossen sich durch Epithelisierung vom Wundrand her. Die Vermutung lag nahe, daß der Mißerfolg durch das hohe Alter der Versuchstiere bedingt war, weshalb die folgenden Experimente an jüngeren Tieren auf Grundlage kleiner Wunddefekte ohne Transplantation vorgenommen wurden.

3. Versuchsanordnung

Es standen 5 Pferde zur Verfügung, von denen eines den histologischen Untersuchungen diente. In der ersten Versuchsgruppe wurden 2 Pferden je fünf Hautstücke von 25 x 25 mm ohne Subkutis aus der Sattellage entfernt. Die Wunden des einen Pferdes wurden mit physiologischer Kochsalzlösung und Salbengrundlage, die des andern mit einer 2,5%igen Bepanthenlösung und mit 5%iger Bepanthen salbe behandelt. Hierauf wurden aus der andern Seite der Sattellage je fünf identische Hautstücke exzidiert und die Behandlung gewechselt, sodaß bei jedem Pferd die Heilung von fünf unbehandelten und fünf behandelten Wun-

den beobachtet und ausgewertet werden konnten. In der zweiten Versuchsgruppe entfernten wir 2 Tieren je fünf Hautstücke von 30 x 30 mm aus der Sattellage und behandelten die Wunden mit physiologischer Kochsalzlösung und Salbengrundlage und excidierten im zweiten Versuch je fünf identische Hautstücke aus der andern Seite der Sattellage, wobei wir die Wunden mit 2,5%iger Bepanthenlösung und 5%iger Bepanthenalbe behandelten.

Die Hautstücke wurden nach sorgfältigem Rasieren und Reinigen der Haut mit Jodbenzin unter Lokalanaesthesie stets mit Hilfe einer aus Zelluloid angefertigten Schablone in folgender Anordnung entfernt.



Von der Subkutis wurde dabei nichts entfernt, die Blutung nur durch Auflegen steriler Gazekompressen gestillt, um die Wundränder nicht durch Péans zu quetschen oder das umgebende Gewebe durch Haemostatika zu beeinflussen. Da eine vollständige Sterilhaltung der Wunden durch keinen Verband ohne starke Kompression des Wundgebietes zu erreichen ist, bestreuten wir sie mit Penizillin-Cibazol und bedeckten sie mit steriler Gaze, die an einer leichten Pferdedecke zusammen mit einem mit Watte unterpolsterten Leinentüchlein befestigt wurde. Mit der Behandlung setzten wir erst bei Beginn der Epithelisierung ein. Von diesem Zeitpunkt an wurden die Wunden regelmäßig ausgemessen und auf keimfreies Cellophan durchgezeichnet. Die Resultate jedes Versuches kamen in ein ausführliches Protokoll mit Angaben über das Aussehen der Wunden, die Behandlung und mit den Ergebnissen der Messungen zur Eintragung.

V. Hauptversuche

Die Hauptversuche wurden alle streng nach der oben erwähnten Versuchsanordnung durchgeführt. Sie sind im Folgenden nach den ausführlichen Versuchsprotokollen zusammenfassend dargestellt.

1. Versuche zur zeitlichen und flächenmäßigen Bestimmung der Beeinflussung der Epithelisierung

Pferd No. 1 „Elisi“, Stute, Fuchs, 15 Jahre alt.

V e r s u c h I. In Lokalanaesthesie wurden in der Sattellage rechts 5 Hautstücke von 25x25 mm entfernt. An diesen Defekten sollte zunächst die für dieses Pferd gültige, normale Heildauer festgestellt werden. Einen Tag nach der Operation wurde Penicillin-Cibazol-Streupulver zur Verhütung einer Wundinfektion in die Wunden gebracht. Nach 8 Tagen setzte nach starker Schrumpfung der anfänglich weit klaffenden und später mit geringgradig grobkörnigem Granulationsgewebe gefüllten Wunden die Epithelisierung ein. Von diesem Moment an tränkte ich die Verbände täglich mit steriler physiologischer Kochsalzlösung. Sie waren stets einige Stunden vor der neuen Benetzung trocken, sodaß sich auf den Wunden Schorfe eingetrockneten Wundexsudates bilden konnten. Etwa zweimal wöchentlich wurde das Wundgebiet mit feuchter Watte gereinigt, die Schorfe mit der Pinzette sorgfältig entfernt und die Messungen nach Chiasse-rini vorgenommen, sowie die Zeichnungen der Wundverhältnisse nach Carell angefertigt. Die Wunden wurden von einem trockenen, spröden, stark abblätternden Epithel bedeckt, das sich auch durch die fettende Salbengrundlage nicht merklich veränderte. Die Wunden waren nach folgenden Zeiten ganz durch Epithel verschlossen:

Wunde 1 nach 32 Tagen
Wunde 2 nach 32 Tagen
Wunde 3 nach 32 Tagen
Wunde 4 nach 29 Tagen
Wunde 5 nach 25 Tagen

Der 32. Tag post operationem, an dem die letzte Wunde vollständig überhäutet war, wurde als Ende des Versuches bezeichnet, da jetzt die gesamte Wundfläche überhäutet war. Sechs Tage später reinigten wir die Narben, wobei sich drei von fünf bei geringstem Druck mit feuchter Watte zentral in einer Größe von 1—3 x 2 mm öffneten und leicht bluteten.

Versuch II. Gleiche Operation in der Sattellage rechts, knapp vor den Narben aus Versuch I. Bei anfänglich genau gleichem Vorgehen wie in Versuch I legten wir vom 6. Tag post operationem mit 2,5%iger Bepanthen-Lösung „Roche“ befeuchtete Kompressen auf. Bei rein subjektiver Betrachtung schien die Epithelisierung etwas rascher fortzuschreiten als in Versuch I. Vom 18. Versuchstag an wurde 5%ige Bepanthen-Salbe auf die Wunden und deren nächste Umgebung aufgetragen. Nach einiger Zeit quoll das neue Epithel leicht auf, blieb straff und zeigte eine glänzende Oberfläche. Bei der jeweiligen Reinigung und Entfernung der sehr dünnen Schorfe gab es in kurzer Zeit keine Stellen mehr, die besonderer Sorgfalt bedurften, um das neue Epithel nicht zu verletzen. Die Wunden schlossen sich nach folgenden Zeiträumen:

Wunde 1 nach 30 Tagen
Wunde 2 nach 29 Tagen
Wunde 3 nach 30 Tagen
Wunde 4 nach 30 Tagen
Wunde 5 nach 30 Tagen

Die gesamte Wundfläche war 30 Tage nach der Operation überhäutet.

Kritik. Mit Bepanthenbehandlung zeigte sich eine um zwei Tage kürzere Ueberhäutungszeit. Bei den unbehandelten Defekten wurde von der Durchschnittswundfläche von 625 mm² durch Wundshrumpfung 405 mm² und durch Epithelneubildung 220 mm² geschlossen, bei den mit Pantothensäurepräparaten be-

handelten Wunden 325 mm² durch Schrumpfung und 300 mm² durch Epithelneubildung. Die Methode von Carell beweist, daß die Wund Schrumpfung 65 %, respektive 52 % und die Epithelneubildung 35 %, respektive mit Bepanthenbehandlung 48 % zur Wundheilung beiträgt.

Man gewann den Eindruck, daß die Salbenbehandlung in der letzten Phase der Wundheilung, hier vom 27. Versuchstag an mit Vorteil durch Bepanthenlösung ersetzt werden sollte, da bei Versuch II die Salbe das Epithel zu quellen schien und wir dadurch eine Hemmung des endgültigen Wundschlusses festzustellen glaubten. Das unter Einwirkung von Pantothen säure entstandene Epithel erschien, sei es durch den Fettgehalt der Salbe oder durch ihren Vitamingehalt bedingt, glatter, elastischer und widerstandsfähiger als bei den nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Wunden.

Pferd No. 2 „Meli“, Stute, braun, 16 Jahre alt.

Versuch I. Auf die in gleicher Weise gesetzten 5 Hautdefekte wurde sofort nach dem Einsetzen der Epithelisierung Bepanthenlösung „Roche“ zu 2,5 % bis zum 18. Versuchstag, dann Bepanthen salbe mit 5 % Panthenol appliziert. Im Verlauf der zweiten Versuchshälfte entstanden zentral kleine Granulationspfropfe von 4—6 mm Durchmesser und 2—3 mm Höhe, die durch das Epithel allmählich abgeflacht und schließlich überwachsen wurden. Das neugebildete Epithel zeigte sich gegenüber der mechanischen Beanspruchung bei der jeweiligen Reinigung, der Entfernung des Schorfes und den Messungen widerstandsfähig. Der definitive Verschluß der Wunden erfolgte bei

Wunde 1 am 29. Tag

Wunde 2 am 29. Tag

Wunde 3 am 25. Tag

Wunde 4 am 31. Tag

Wunde 5 am 31. Tag post operationem.

Bei der Reinigung der Narben 6 Tage nach Versuchsschluß konnte trotz verstärktem Druck mit feuchter Watte nur eine dünne Epithelschicht entfernt werden, die Narben blieben aber intakt.

Versuch II. Am Tag nach der Operation wurde Penicillin-Cibazol-Streupulver in die Wunden gebracht und nach Beginn der Epithelisierung kamen täglich mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung befeuchtete Kompressen zur Anwendung. zweimal wurde die spröde Narbenhaut und deren Umgebung mit Vaseline eingefettet und vom 18. bis zum 33. Versuchstage Salbengrundlage aufgetragen, während ich vom 34. Versuchstag an die Wunden wieder mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtete. Auch hier bildeten sich in der zweiten Versuchshälfte zentrale Granulationspfröpfe, die langsam vom Epithel überwachsen wurden, das gegenüber mechanischer Beanspruchung ziemlich empfindlich war. Der Verschluß der einzelnen Wunden erfolgte bei

Wunde 1 am 34. Tag

Wunde 2 am 37. Tag

Wunde 3 am 37. Tag

Wunde 4 am 34. Tag

Wunde 5 am 37. Tag post operationem.

Kritik. Mit Bepanthenbehandlung war die Gesamtwundfläche 6 Tage rascher überhäutet als ohne Bepanthenbehandlung. Die Anteile der Wundshrumpfung betrugen bei den unbehandelten Wunden 365 mm², bei den behandelten Wunden 395 mm², das heißt von der Durchschnittswundfläche von 625 mm² wurden 41,5, respektive 36,5 % der Wundfläche durch Epithelneubildung geschlossen.

Pferd No. 3 „Tekla“, Stutfohlen, braun, 1 Jahr alt.

Nach den Ergebnissen der Versuche mit den beiden ersten Pferden sollte durch größere Hautdefekte sowohl für die Einwirkung der Pantothensäurepräparate wie auch für unsere Beobachtungen mehr Zeit gewonnen und eine größere Differenz in der Versuchsdauer von unbehandelten und behandelten Wunden erreicht werden. Es wurden daher jedesmal fünf Hautstücke von 30x30 mm entfernt.

Versuch I. Trotz Applikation von Penicillin-Cibazol entstand eine mittelgradige gelbliche Exsudation, die zu einer Dermatitis der ganzen Wundumgebung führte. Nach sorgfältiger

täglicher Reinigung und Abdecken der Wundumgebung durch Zinkpaste heilte die Dermatitis innerhalb von zehn Tagen ab. In den Wunden entwickelte sich ein blasses, grobkörniges, leicht blutendes Granulationsgewebe, das das Hautniveau ziemlich stark überragte. Die Epithelisierung schritt sehr langsam vorwärts. Bis zum 35. Tag wurden feuchte Kompressen, bis zum 72. Tag Salbengrundlage und dann wieder feuchte Kompressen mit physiologischer Kochsalzlösung aufgelegt. Drei Wochen nach Versuchsbeginn war auf der gesamten vor der Operation rasierten Fläche noch kein Haar nachgewachsen. Erst von der dritten Woche an begann das Haarwachstum in einer schmalen Zone um die Wunden herum, in den übrigen vor dem Versuch rasierten Hautbezirken erst in der 7. Versuchswoche. Die Epithelisierung machte auch nach mehrmaligem Aetzen der Granulationen mit Kupfersulfat nur langsam Fortschritte. Das Epithel war spröde und riß bei noch so sorgfältiger Behandlung bei der Reinigung und gelegentlich auch schon durch die Bewegungen des Tieres in der Randzone ein, auch zur Zeit, da die Wunden mit Salbengrundlage behandelt wurden. Der endgültige Verschuß der Wunden erfolgte bei

Wunde 1 am 51. Tag

Wunde 2 am 64. Tag

Wunde 3 am 80. Tag

Wunde 4 am 64. Tag

Wunde 5 am 80. Tag post operationem.

Die histologische Untersuchung des am 113. Tag nach der Operation entnommenen Narbengewebes ergab ein Stratum basale der neuen Epidermis, das aus unregelmäßigen Zonen von kubischen und zylindrischen Zellen bestand. Die Pigmentierung zeigte keine Abweichung von der der normalen Haut. Stratum spinosum und Stratum granulosum sind wenig entwickelt, dafür findet sich ein breites Stratum corneum, das in den oberflächlichen Schichten starke Auflockerung und Abschuppung zeigt.

V e r s u c h II. Da sich auch hier einige Tage nach der Operation gelbliches Wundexsudat entleerte fettete ich zur Vermeidung einer Dermatitis die Umgebung der Wunden leicht mit Bepanthenalbe ein, legte aber auf die Wunden eine täglich neu mit

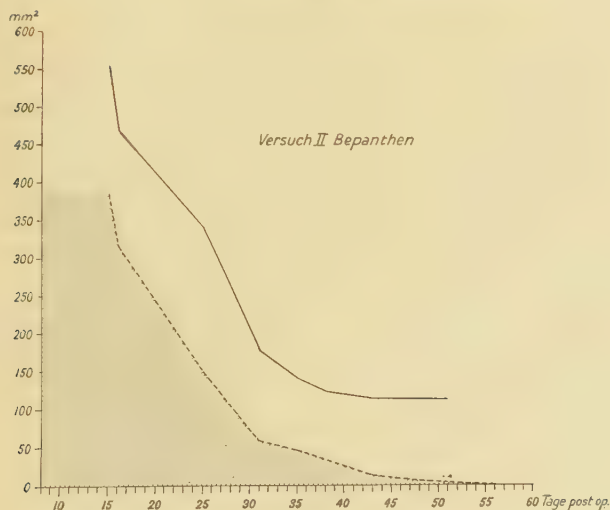
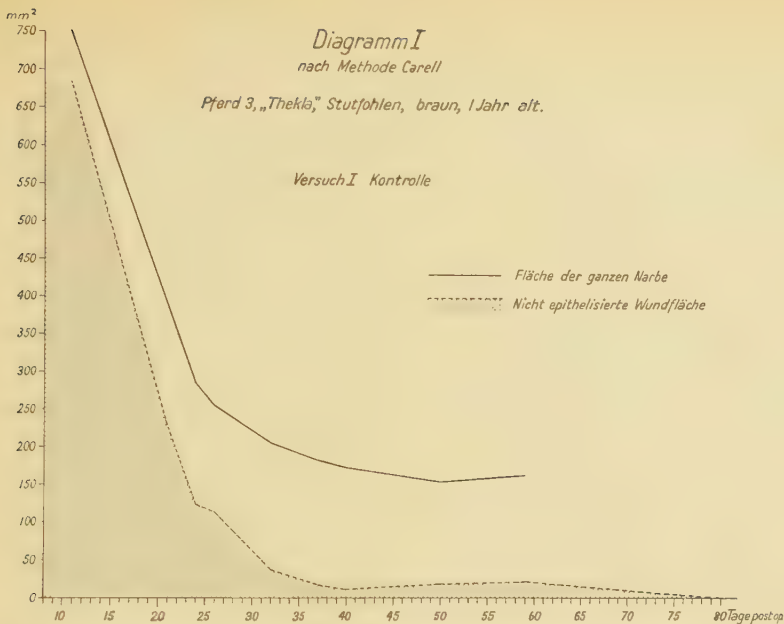
Bepanthenlösung befeuchtete Kompresse. Hier war nach 3 Wochen das ganze vor der Operation rasierte Hautgebiet von dichtem neuem Haar überdeckt. Ueber die nach mehrmaligem Aetzen mit Kupfersulfat glatt gewordenen Granulationsflächen schob sich langsam ein ziemlich kräftiges Epithel, das weder durch Reinigung noch durch Entfernung der Schorfe verletzt wurde. Obwohl ich in der Schlußphase des Versuches, vom 46. Tag an, von der Salbenbehandlung abging und wieder 2,5%ige Bepanthenlösung verwendete, schlossen sich die Wunden nur langsam. Die Heildauer der einzelnen Wunden betrug bei der

1. Wunde 53 Tage
2. Wunde 56 Tage
3. Wunde 43 Tage
4. Wunde 56 Tage
5. Wunde 43 Tage.

Die histologische Untersuchung der am 56. Tage nach der Operation entnommenen Narben ergab folgenden Befund: Ueber dem ziemlich regelmäßig aus zylindrischen, normal pigmentierten Zellen bestehenden Stratum basale folgte ein Stratum spinosum, das dem der normalen Haut entsprach. Das Stratum corneum war schmaler als beim Präparat aus Versuch I, jedoch kompakter und kaum abschuppend. Die gesamte Epidermis war nicht breiter als beim Präparat aus Versuch I.

Kritik. Das Pferd No. 3 zeigte eine schlechte Heiltendenz der unbehandelten Wunden, wobei das neugebildete Epithel trotz einfetten mit Salbengrundlage nicht widerstandsfähiger wurde. Auch bei Bepanthenbehandlung verlief die Wundheilung ziemlich langsam, aber doch deutlich rascher als in Versuch I, indem bei Versuch I die Gesamtwundfläche nach 80 Tagen, bei Versuch II nach 56 Tagen vollständig epithelisiert war. Diese Beschleunigung ist nach unserer Ansicht vorwiegend der qualitativ besseren Ausbildung des neuen Epithels zuzuschreiben.

Nach der Methode von Carell lassen sich die Veränderungen der Narbenfläche und diejenigen der offenen Wundfläche darstellen, wenn — wie es in Diagramm 1 geschehen ist — die aus den fünf Wunden erhaltenen Durchschnittswerte der ganzen Narbenfläche und der nicht epithelisierten Fläche in mm² auf der



Eingetragen sind die aus den fünf Wunden erhaltenen Durchschnittswerte der Gesamt-Narbenfläche und der nicht epithelisierten Wundfläche in mm^2 in Zeitabständen von 3—8 Tagen. Die ausgezogene Kurve stellt die durch Schrumpfung bedingte Verkleinerung der Narbenfläche dar. Die gestrichelte Kurve begrenzt die punktiert dargestellte Fläche der noch nicht epithelisierten Wunde und die Fläche zwischen ausgezogener und gestrichelter Kurve ergibt das neugebildete Epithel.

Ordinate und die Zeit in Tagen auf der Abszisse aufgetragen werden (vergleiche Diagramm 1).

Die Anteile der Wundschrinkung betrugen beim unbehandelten I. Versuch 749 mm², beim mit Pantothensäure behandelten II. Versuch 786 mm² bei einer Durchschnittswundfläche von 900 mm², also 83,5 respektive 87,8 %.

Die histologischen Befunde, die bei diesem Tier erhoben wurden, sind quantitativ schwer zu deuten, da die Narben der unbehandelten Wunden erst 113 Tage post operationem entnommen wurden, also größtenteils während des Versuches II am Pferd blieben und so eventuell durch die Bepanthenbehandlung beeinflußt wurden. Trotzdem sind die qualitativen Unterschiede zwischen den beiden Präparaten deutlich genug, um an einem weiteren Versuchspferd noch genauer untersucht und bestätigt zu werden. So führten wir bei Pferd Nr. 5 eine rein histologische Untersuchung durch.

Pferd No. 4. „Thusnelda“, Stutfohlen, Fuchs, 1 Jahr alt.

Versuch I. Operation wie bei Pferd No. 3 in der linken Sattellage. Die Behandlung bestand anfänglich in mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchteten Kompressen, dann wurde Salbengrundlage angewendet und in der Schlußphase wiederum physiologische Kochsalzlösung. Auch hier trat eine Wucherung des Granulationsgewebes auf, welche uns zu leichtem Aetzen mit Kupfersulfat zwang. Das neugebildete Epithel war nicht besonders widerstandsfähig, sodaß der Epithelsaum gelegentlich verletzt wurde. Der Wundschluß erfolgte bei

Wunde 1 am 35. Tag

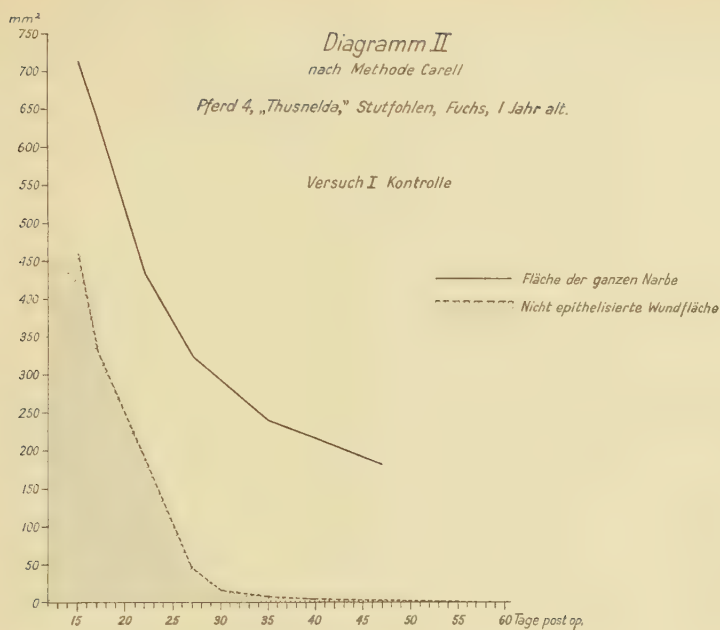
Wunde 2 am 35. Tag

Wunde 3 am 35. Tag

Wunde 4 am 40. Tag

Wunde 5 am 57. Tag post operationem .

Versuch II. Operation wie bei Versuch I, in der rechten Sattellage, anfänglich mit 2,5% iger Bepanthenlösung, später mit 5% iger Bepanthenalbe und in der Schlußphase wieder mit Bepanthenlösung behandelt. Vor allem in der 2. Versuchswoche



Die Darstellung erfolgte nach den gleichen Prinzipien
wie im Diagramm 1.

traten zum Teil erhebliche Wucherungen des Granulationsgewebes auf, welche nach dem Aetzen mit Kupfersulfat verschwanden. Auch hier erschien mir das neugebildete Epithel gegen mechanische Beanspruchung widerstandsfähiger. Der vollständige Wundschluß erfolgte bei

Wunde 1 am 42. Tag

Wunde 2 am 42. Tag

Wunde 3 am 35. Tag

Wunde 4 am 44. Tag

Wunde 5 am 42. Tag post operationem.

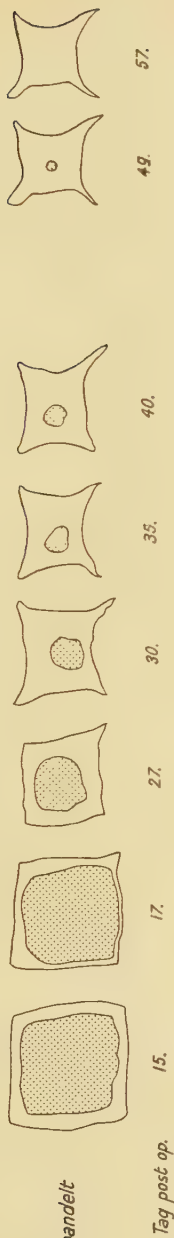
Kritik. Das Pferd No. 4 benötigte bei Versuch I ohne Bepanthenbehandlung 57 Tage bis zum Schluß der gesamten Wundfläche, bei Bepanthenapplikation wurden nur 44 Tage benötigt. Nach den Messungen nach Carell wurden bei Versuch I von dem durchschnittlichen Defekt von 900 mm² durch Wundschrimpung 717, durch Epithelisierung 183 mm², bei Versuch II durch Wundschrimpung 682, durch Epithelisierung 218 mm² geschlossen. Die Epithelisierung betrug ohne Behandlung 20,35, mit Bepanthenbehandlung 24,25% (vergleiche auch Diagramm 2).

Vom gleichen Versuchspferd (No. 1) sind in *Abbildung 1* diejenigen Wunden, die zuletzt vollständig von neuem Epithel bedeckt waren, in Form der nach Carell angefertigten Wundzeichnungen dargestellt. Die äußere Linie entspricht der Grenze zwischen Narbe und unverletzter Haut, die innere Linie entspricht der Grenze zwischen neugebildetem Epithel und offener Wundfläche. Ein deutlicher Unterschied in der fortschreitenden Epithelisierung zwischen unbehandelter und behandelter Wunde macht sich erst nach dem 36. Tag bemerkbar. Auffällig ist auch hier der Anteil, den die Wundschrimpung an der Verkleinerung der Wundfläche hat.

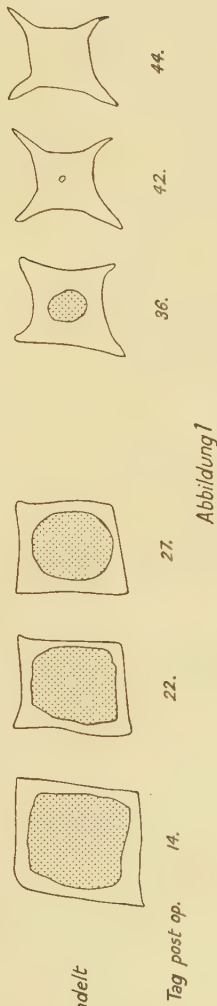
Durchzeichnung der Wundverhältnisse nach Carell

Pferd 4, „Thusnelda“, Stutfohlen, Fuchs, 1 Jahr alt.

I. Unbehandelt



II. Behandelt



Die punktierte Fläche stellt die nicht epithelierte Wundfläche dar, während zwischen dieser und der äußern Umgrenzung das neu gebildete Epithel liegt. Ein auffälliger Fortschritt in der Epithelisierung findet vom 36. Tag an statt. Die Wundschrumpfung macht sich schon früher deutlich bemerkbar.

2. Histologische Untersuchungen*

Nachdem bei der Behandlung der Wunden festgestellt wurde, daß die unter dem Einfluß der Pantothensäure stehende Epidermis mechanisch auffallend widerstandsfähiger war, wurde versucht, diese Beobachtung im histologischen Aufbau der Epidermis zu begründen. Zu diesem Zwecke wurde das Versuchstier No. 5, „Urs“, Hengstfohlen, braun, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, eingestellt und den übrigen Versuchen entsprechend nacheinander aus der Sattellage links und rechts je 5 Hautstücke von 15 x 15 mm Seitenlänge entnommen. Wiederum heilten die Defekte der einen Seite unbehandelt und die der andern Seite unter Bepanthenapplikation. Die Präparate zur histologischen Untersuchung wurden beiderseits am 8., 13., 17., 20. und 22. Tag nach der Operation entnommen, einerseits nach Haemalaun-Eosinfärbung und andererseits im polarisierten Licht untersucht.

a) Befunde an Haemalaun-Eosin gefärbten Schnitten

Präparat No. 11 (8 Tage post operationem, unbehandelt).

Makroskopisch: Ueber das etwas schlaffe, grobkörnige Granulationsgewebe schiebt sich ein etwa 1—2 mm breiter Epithelsaum vor. An der Uebergangszone wird ein Stück entnommen.

Mikroskopisch: Das Stratum germinativum der neugebildeten Epidermis zeigt ein sehr ungleichmäßiges Gefüge. An einzelnen Stellen überhaupt kaum erkennbar, besteht es aus meist plumpen, kubischen Zellen mit chromatinreichen Kernen, zwischen denen einzelne, mehr zylindrisch geformte Zellen liegen. Pigment ist noch nicht vorhanden. Im Stratum spinosum sind die polygonalen Zellen mit dem Abstand vom Wundrand zunehmend lockerer gefügt, zum Teil mit beträchtlichen Zwischenräumen, in denen ausgeprägte Interzellularbrücken in Form feiner Fäden sichtbar sind. Die chromatinarmen, bläschenförmigen Zellkerne sind oft geschrumpft und liegen in Vakuolen. Ein Stratum granulosum, in dem sich die Zellen abflachen, die

* Die histologischen Befunde wurden durch den Prosektor des vet. anat. Institutes, Herrn Dr. H. Höfliger überprüft.

Grenzen undeutlicher werden und viele Kerne zerbröckeln, läßt sich kaum nachweisen. Das Stratum corneum zeigt starke Abschuppung.

Präparat No. 21 (8 Tage post operationem, b e h a n d e l t).

Makroskopisch: Der Epithelsaum ist schmaler, erscheint jedoch etwas dicker als in Präparat No. 11.

Mikroskopisch: Das Stratum basale weist vorwiegend kubischen Charakter auf, gelegentlich finden sich Gruppen von zylindrischen Zellen. Das Stratum basale ist viel weiter über die Granulation vorgeschoben als makroskopisch erkennbar ist. Nur am Rand beginnen sich die einzelnen Epidermisschichten abzuzeichnen. Pigment tritt bereits in geringem Maße in der Randzone auf. Das Stratum spinosum zeigt eher ein dichteres Zellgefüge als in Präparat No. 11, nur vereinzelt mit lockeren Gebieten. Das Stratum corneum ist nur schwach ausgebildet, feine Hornschüppchen stoßen sich ab.

Präparat No. 12 (13 Tage post operationem, u n b e h a n d e l t).

Makroskopisch: Der Epithelsaum hat sich merklich verbreitert und beginnt das zentral leicht wuchernde Granulationsgewebe zu überwachsen.

Mikroskopisch: Das Stratum basale liegt auf einem unregelmäßigen Papillarkörper und besteht auch hier vorwiegend aus unregelmäßig kubischen und Zonen von zylindrischen Zellen. In der Randzone treten geringe Spuren von Pigment auf. Das Stratum spinosum ist kompakter, während das Stratum corneum bereits dem Bild der normalen Epidermis entspricht.

Präparat No. 22 (13 Tage post operationem, b e h a n d e l t).

Makroskopisch: Der Epithelsaum beginnt die zentral wuchernde Granulation zu überwachsen.

Mikroskopisch: Im Stratum basale finden sich wenige Grüppchen von mehr kubischen Zellen, während die stark zylindrischen Zellen mit ihren spindelförmigen Kernen im Randgebiet das Bild beherrschen. In der Randzone tritt bereits eine deutliche Pigmentierung auf. Das Stratum spinosum stellt einen

kompakten Zellverband mit sehr dichten, kurzen Interzellularbrücken dar. Die oberflächlichen Schichten entsprechen denjenigen der normalen Epidermis.

Präparat No. 13 (17 Tage post operationem, u n b e h a n d e l t).

Makroskopisch: Die zentrale Wucherung des Granulationsgewebes ist stark zurückgegangen und der Epithelsaum noch weiter darüber hinweggewachsen.

Mikroskopisch: Im Stratum germinativum treten nun namentlich in einiger Entfernung vom freien Epithelsaum häufiger zylindrische Zellen auf, die Pigmentablagerungen in der Randzone sind etwas deutlicher. Oft können Zellteilungsfiguren beobachtet werden. In den oberen Schichten sind keine nennenswerten Aenderungen eingetreten.

Präparat No. 23 (17 Tage post operationem, b e h a n d e l t).

Makroskopisch: Die Granulationswucherung ist etwas abgeflacht, der Epithelsaum weiter vorgedrungen.

Mikroskopisch: Das Stratum basale weist, mit Ausnahme des zentralen Randes, einen gleichmäßigen Aufbau aus hochzylindrischen Zellen auf, die am Rande gröberes, gegen das Zentrum zu feinkörnigeres Pigment enthalten. Einzelne Mitosen sind feststellbar. Der Papillarkörper ist hier bereits ziemlich regelmäßig. Im dichten Zellgefüge des Stratum spinosum sind die Interzellularbrücken sehr kurz geworden. Die oberen Schichten entsprechen dem normalen Aufbau.

Präparat No. 14 (20 Tage post operationem, u n b e h a n d e l t).

Makroskopisch: Noch immer wölbt sich zentral das Granulationsgewebe vor, das neue Epithel klettert weiter daran hinauf und läßt nur noch eine kleine Fläche frei.

Mikroskopisch: Im Stratum germinativum herrschen die kubischen Zellen weiter stark vor, oft zeigen sich vakuolenähnliche Bildungen. In der Randzone tritt bis ins Stratum corneum feinkörniges Pigment auf. Die Struktur des Stratum spino-

sum ist durch übernormal große Interzellularräume charakterisiert. Das Stratum corneum zeigt stets starke Abschuppung.

Präparat No. 24 (20 Tage post operationem, b e h a n d e l t).

M a k r o s k o p i s c h: Das neue Epithel ist deutlich weiter über die zentral noch immer leicht wuchernde Granulation hinweggewachsen.

M i k r o s k o p i s c h: Im Stratum basale herrschen die Zylinderzellen deutlich vor, doch finden sich auch kleinere Zonen mit mehr kubischen Zellen. Mehrere intraepitheliale Kapillaren sind erkennbar. In den Randgebieten liegt viel, zum Teil grobkörniges Pigment, aber bis zum freien Rand der neuen Epidermis lassen sich feine Pigmentkörnchen erkennen. Das Stratum spinosum weist überwiegend schmalere Interzellularräume auf als in Präparat No. 14, die übrigen Schichten zeigen keine deutlichen Unterschiede.

Präparat No. 15 (22 Tage post operationem, u n b e h a n d e l t).

M a k r o s k o p i s c h: Die Wunde ist nun vollständig epithelisiert. Die neue Epidermis ist eher dünn.

M i k r o s k o p i s c h: Das Stratum germinativum, nur wenig pigmentiert, besteht hauptsächlich aus kubischen Zellen. Die Zellen des Stratum spinosum liegen relativ weit auseinander. Das Stratum corneum ist dicht geschichtet und zeigt nur geringe Abschuppung. Die Grenze der neuen Epidermis gegen das Bindegewebe ist stellenweise ganz undeutlich (siehe Abbildung 2).

Präparat No. 25 (22 Tage post operationem, b e h a n d e l t).

M a k r o s k o p i s c h: Die die Wunde vollständig überdeckende Epidermis ist ziemlich dünn, aber eher dicker als die von Präparat No. 15.

M i k r o s k o p i s c h: Das Stratum basale fällt durch seine vorwiegend regelmäßig zylindrischen Zellen mit chromatinreichen, spindelförmigen Zellkernen, und dichtem, bis ins Stratum corneum reichendem Pigmentgehalt auf. Auch hier liegen die Zellen des Stratum spinosum dichter als in Präparat No. 15. Das

Stratum corneum weist keine Unterschiede gegenüber dem der unbehandelten Epidermis auf (vergleiche Abbildung 3).

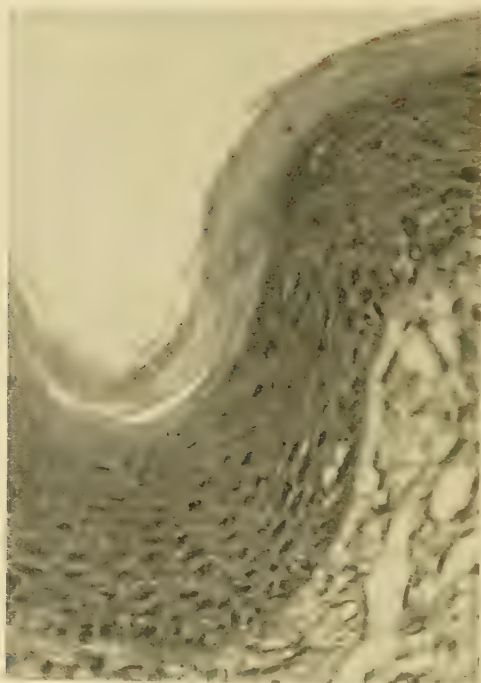


Abbildung 2

Ausschnitt aus Präparat Nr. 15, entnommen 22 Tage post operationem aus der unbehandelten Narbe. Ueber dem locker gefügten Stratum papillare liegt das Stratum basale, in welchem nur wenige zylindrische Zellen und wenig Pigmentkörnchen erkennbar sind. Die vorwiegend kubischen Zellen platten sich im lockeren Zellgefüge des Stratum spinosum ab. Das Stratum corneum ist dicht geschichtet und zeigt geringe Abschuppung.

Haemalaun-Eosin. Vergrößerung 367 x.

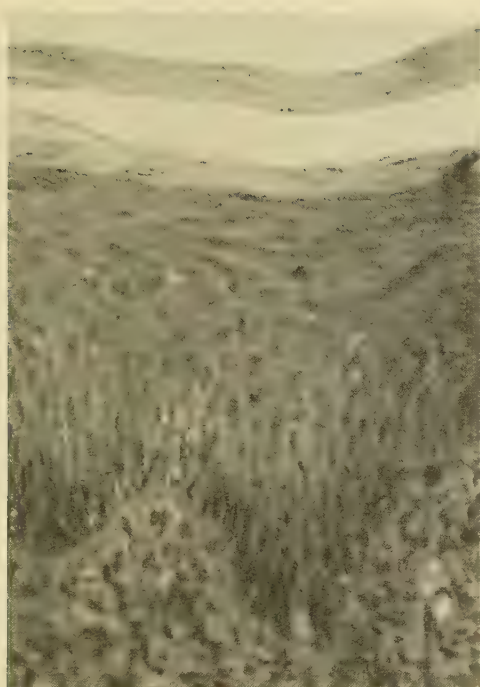


Abbildung 3

Ausschnitt aus Präparat Nr. 25, entnommen 22 Tage post operationem aus der mit Bepanthen behandelten Narbe. Ueber dem Papillen bildenden, dicht gefügten Stratum papillare liegt das durch seine regelmäßig hochzyklindrischen Zellen auffallende, reichlich pigmentierte Stratum basale. Die Zellen des Stratum spinosum sind polygonal und liegen dichter als in Präparat Nr. 15.

Das Stratum corneum weist keine wesentlichen Unterschiede gegenüber demjenigen der unbehandelten Epidermis auf.

Haemalaun-Eosin. Vergrößerung 367 x.

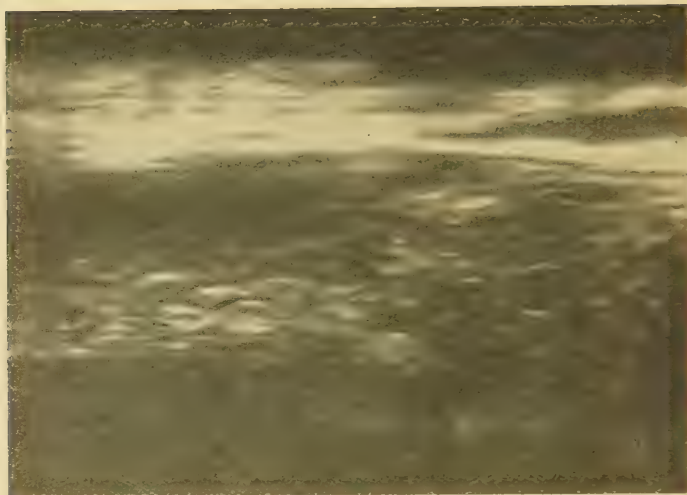


Abbildung 4

Ausschnitt aus Präparat Nr. 15 entnommen 22 Tage post operationem aus der unbehandelten Narbe. Die obere horizontale helle Zone zeigt die Tonofibrillenbündel des Stratum corneum, die sich im Stratum spinosum auflockern. Im Stratum basale ist die vertikale Anordnung der Tonofibrillen, die hier nur schwach ausgebildet sind, knapp erkennbar.

Ungefärbt in polarisiertem Licht. Vergrößerung 367 x.

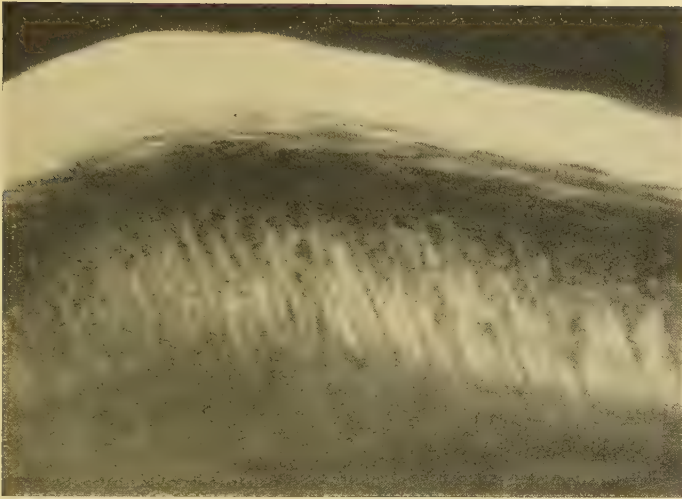


Abbildung 5

Ausschnitt aus Präparat Nr. 25 entnommen 22 Tage post operationem aus der mit Bepanthen behandelten Narbe. Die im Stratum corneum streng horizontal gebündelten Tonofibrillen ändern im Stratum spinosum die Richtung, wodurch sie optisch weniger in Erscheinung treten, um dann im Stratum basale sehr dicht und vertikal gebündelt wieder zu erscheinen.

Ungefärbt in polarisiertem Licht. Vergrößerung 367 x.

*b) Befunde an ungefärbten, im polarisierten Licht
untersuchten Schnitten*

Eine weitere, sehr instruktive Ergänzung der Befunde ergab sich aus der Darstellung der Tonofibrillen in polarisiertem Licht. Die Tonofibrillen stellen in der Kutis eine starke Verbindung innerhalb des Zellgefüges her. Ihre Anordnung in der Epidermis erinnert stark an die Spongiosabälkchen der Knochen, doch sind die Tonofibrillen im Gegensatz zu den Spongiosabälkchen auf Zug beanspruchbar. Im Stratum corneum verlaufen sie oberflächenparallel, entsprechend den abgeplatteten Zellen, gehen dann, immer mehr sich aufrichtend durch das Stratum spinosum, um im Stratum basale die hochzylindrischen Zellen längs und senkrecht zur Oberfläche zu durchziehen. Diese wichtigen mechanischen Elemente treten nach Bepanthenbehandlung entsprechend dieser mechanisch idealen Anordnung auf, während sie in den Präparaten von unbehandelter Epidermis im Stratum basale entsprechend dem ungleichmäßigen Zellbild sehr unregelmäßig verlaufen. Nach Bepanthenbehandlung stehen die Tonofibrillen außerdem bedeutend dichter als ohne Behandlung, sodaß die Verbindung mit dem Korium wesentlich besser sein muß. Die Abbildung 4 entspricht dem unbehandelten Präparat No. 15, die Abbildung 5 dem behandelten Präparat No. 25.

c) Kritik

Die Unterschiede zwischen der unter Pantothensäureapplikation und der ohne Behandlung neu gebildeten Epidermis sind auf die tieferen Schichten, im Wesentlichen auf das Stratum germinativum beschränkt. Bereits acht Tage nach der Operation zeigen sich im Stratum germinativum des sehr schmalen Epithel-
saumes vorwiegend die dem normalen Bau dieser Schicht entsprechenden zylindrischen Zellen. Bereits hier läßt sich das erste Pigment nachweisen, während in den unbehandelten Präparaten erst 13 Tage nach der Operation Pigmentspuren vorhanden sind. Diese Unterschiede verdeutlichen sich besonders beim Schluß der Wunden, indem das unter Pantothensäureeinfluß gebildete Epithel fast ausschließlich hochzylindrische Zellen im Stratum germinativum aufweist, während ohne Pantothensäureapplikation das neugebildete Epithel im Stratum germinativum hauptsächlich aus kubischen Zellen aufgebaut ist, im Gegensatz zur unverletzten Haut der Wundumgebung. Auch die Pigmentierung der neuen Epidermis zeigt deutliche Unterschiede, nach Bepanthenbehandlung erreichte der Pigmentgehalt wieder die Norm der unverletzten Haut, während er ohne Pantothensäureapplikation deutlich zurückblieb. Der Papillarkörper war nach Bepanthenbehandlung regelmäßiger, in den unbehandelten Präparaten fanden sich oft Stellen ohne deutliche Abgrenzung zwischen Epidermis und Korium. Die Tonofibrillen waren ohne Pantothensäurebehandlung stark unregelmäßig angeordnet und viel weniger dicht gelagert. Da sie im Gewebe durch die Zellen und über die Interzellularbrücken verlaufen, zogen sie nach Bepanthenbehandlung im Stratum basale streng senkrecht zur Basalmenbran gebündelt durch die hochzylindrischen Zellen und vermochten so die Verbindung der Epidermis mit der sich mehr und mehr zum Korium differenzierenden Unterlage zu festigen.

VI. Zusammenfassung

Der vorliegenden Arbeit wurde eine Uebersicht über die Anwendung und Wirkung der bedeutenderen, bis heute verwendeten Wundheilmittel vorangestellt, insbesondere derjenigen, die die Epithelisierung fördern, wie Digitaliskompressen, Perubalsam, dann vor allem Pellidol, Lebertran und Porphyrol. Hierauf folgte die Darstellung des chemisch-physikalischen Aufbaus der Pantothensäure und des Panthenols, sowie deren Verhalten in physikalischen, chemischen und biologischen Untersuchungen. Die Wirkung der Pantothensäure auf Laboratoriumstiere und beim Menschen auf die Gingiva, den Haarwuchs, die Wundheilung, sowie den Synergismus und die Schutzwirkung bei der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen wurden an Hand der Literatur zusammenfassend besprochen.

Nach einem Hinweis auf die Schwierigkeiten, denen man bei der Beurteilung eines Medikamentes in seinen Wirkungen auf die Wundheilung begegnet, wurden verschiedene Auswertungsmethoden diskutiert, von denen diejenigen nach Carrell und Chiasserini zur Anwendung kamen.

Zwei Vorversuche mit der Braun'schen Hauttransplantation ergaben, daß sich die dabei auftretende Epithelisierung offenbar wegen des hohen Alters der verwendeten Versuchstiere als Grundlage für die Prüfung der Pantothensäure nicht eignete. Es wurden daher die Beobachtungen an Wunddefekten weitergeführt, die in gleicher Größe, nämlich von 30 x 30 mm oder 25 x 25 mm, in der Sattellage der Versuchspferde gesetzt wurden. Die Versuche wurden auf der einen Seite der Sattellage begonnen und nach Abheilung auf der andern fortgesetzt, wobei die Wunden der einen Seite nicht medikamentös beeinflußt, die der andern Seite mit Pantothensäure behandelt wurden.

Die gesamte von uns gesetzte Wundfläche war jeweils nach folgenden Zeiträumen durch neues Epithel verschlossen.

	Wundgröße	unbehandelt nach	behandelt nach
Pferd No. 1	25 x 25 mm	32 Tagen	30 Tagen
Pferd No. 2	25 x 25 mm	37 Tagen	31 Tagen
Pferd No. 3	30 x 30 mm	80 Tagen	56 Tagen
Pferd No. 4	30 x 30 mm	57 Tagen	44 Tagen

An vier Pferden konnte nach der Auswertungsmethode von Carrell bestätigt werden, daß die Wundschrimpung einen erheblichen Teil der Wundheilung ausmacht und zwar bei größeren Wunden mehr als bei kleineren. Die Beschleunigung des Wundschlusses erreichte unter Bepanthenbehandlung bei den Wunden von 30 x 30 mm durch die längere Einwirkung des Medikamentes höhere Werte als bei Wunden von 25 x 25 mm.

Die bei allen Versuchen festgestellte größere Widerstandsfähigkeit des unter Panthenolmedikation entstandenen Epithels gegenüber mechanischer Beanspruchung beruht auf festerem Bau der basalen Teile der Epidermis. Die histologische Untersuchung ergab nämlich eine gleichmäßigere, der Norm weitgehend entsprechende Struktur des Stratum germinativum, früheres und dichteres Auftreten von Pigment, sowie eine kompaktere Struktur des Stratum spinosum. Die deutlich verbesserten mechanischen Eigenschaften des unter Bepanthenbehandlung entstandenen neuen Epithels hängen bestimmt auch mit der Anordnung der statisch wichtigen Tonofibrillen zusammen, die viel dichter und regelmäßiger stehen und senkrecht auf die Basalmembran auftreffen, so die Verbindung mit dem Korium festigend.

VII. Schlußfolgerungen

Die Prüfung von Wundheilmitteln bei Haustieren stößt bei einer objektiven Beurteilung der Ergebnisse auf Schwierigkeiten, da das Regenerationsvermögen starken individuellen Schwankungen unterworfen ist. Nur exakte, vergleichende Messungen am gleichen Versuchstier lassen objektive Schlüsse zu. Dazu dürfte sich das Durchzeichnungsverfahren nach Carrell am besten eignen, indem damit der Anteil der Wund Schrumpfung und derjenige der Epithelisierung an der Vernarbung auseinandergehalten werden können.

Bei den unter Einfluß des Bepanthens stehenden Hautdefekten erfolgte der Wundverschluß stets etwas rascher als bei den unbehandelten, jedoch nicht so rasch, daß die Beschleunigung der Heilung große praktische Bedeutung erlangen könnte.

Eine wesentliche Verbesserung wird dagegen in qualitativer Hinsicht erreicht. Unter Bepanthenbehandlung entstandenes Epithel weist eine histologisch begründete bessere mechanische Widerstandsfähigkeit auf, ein Faktor, der besonders beim Tier, dessen Wunden selten in gewünschter Weise ruhig gestellt werden können, zur solideren Ueberhäutung beiträgt.

VIII. Literaturverzeichnis

- Baron, H.: Ueber Salbentestierung, Arch. f. ex. Path. **201**, 186, 1943.
- Becks, H.: Wainwright, W. W., Morgan, Agnes, F., The effect of Deficiencies of the Filtrate Fraction of the Vitamin B Complex and of Nicotinic Acid on Teeth and Oral Structures. J. Periodont. **13**, 18, 1942
- Berger, M.: Die wundheilende Wirkung von Porphyrol unter aseptischen Bedingungen am Tier. Diss. Bern 1947.
- Boehringer, M. L.: Ueber die Wirkung des Chlorophylls auf die Wundheilung. Diss. Bern 1943.
- Burlet, E.: Die biologische Umwandlung von Panthenol in Pantothensäure. Zsch. f. Vitaminforschung **14**, 318, 1944.
- Burlet, E.: Die percutane Resorption von Panthenol. Festschrift E. Ch. Barell, Basel 1946.
- Edlbacher-Leuthardt: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin 1952.
- Gaza, W. von: Der Stoffwechsel im Wundgewebe, Bruns Beiträge **110**, 347, 1917.
- Gehl, W.: Die Pantothensäure im Dienste der Wundheilung, neue med. Welt, Heft No. 41, Okt. 1950.
- Glanzmann, E. und Meier, K.: Pantothensäure und Schilddrüse. Zschr. f. Vitaminforschung **16**, 322, 1945.
- Graf, H.: Pharmakologische Probleme in der operativen Tiermedizin. Festschrift Prof. Dr. O. Bürgi, Zürich 1943.
- Gsell, J. L.: Therapeutische Wirkung der Pantothensäure (Bepanthen Roche) bei menschlicher Alopezie. Schweiz. med. W'schr. **25**, 1171, 1944.
- Hanke, W.: Vitamine und Chirurgie, Leipzig 1943.
- Hannalla, N.: De l'utilisation clinique du Panthenol en applications locales. Diss. Genf, 1947.
- Harnisch, H.: Die Therapie akuter Mundschleimhaut- und Zahnfleischentzündungen. Dtsch. zahnärztl. Ztg. **4**, 97, 1946.
- Herberg, H.: Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise von Scharlachrot, Amidoazotoluol, Pellidol und Azodermin. Diss. Hannover 1913.
- Jürgens, R. und Pfalz, H.: Entzündliche Erkrankungen der Respirationsorgane bei Ratten infolge Pantothensäuremangel. Zschr. f. Vit.forsch. **14**, 243, 1944.
- Leder, M. E.: Die Behandlung einer schweren Verbrennung mit Bepanthen-salbe Roche. Schw. med. W'schr. **36**, 828, 1946.

- Löhr, W., Unger, F., Zacher, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wundheilung mit Lebertran und die Wirkung seiner Bestandteile. Münch. med. W'schr. **84**, 1859, 1937.
- Lunde, G. und Kringstad, H.: Ueber die für die normale Entwicklung von Haut und Pelz notwendigen Faktoren im Vitamin B Komplex. Avhandlinger utgitt av Det Norske Videnskaps-Akademi I, **3**, Oslo 1938.
- Maeglin, B. Neuere Wege der Zahnfleischbehandlung. Schweiz. Mschr. Zahnheilkunde **57**, 417, 1947.
- Moser, E.: Histologische Untersuchungen über die Hauttransplantation nach Braun b. Pferd. Diss. Zürich 1950.
- Oesch, F.: Versuche mit Pantothensäure (Bepanthen «Roche») am Menschen. Schweiz. med. W'schr. **27**, 6, 1946.
- Reep: Epidemische Zahnfleiscentzündungen. Dtsch. zahnärztl. Z. **11**, 337, 1946.
- Rostock, P.: Die Wunde. Berlin 1950.
- Sassen, D.: Die Widerstandsfähigkeit von pigmentiertem und unpigmentiertem Pferdehufhorn. Diss., Berlin 1939. Ref. Leuthold, Schweiz. Hufschmied **4**, 49, 1941.
- Schmieden, V.: Epithelwachstum unter Einwirkung von Scharlach R. Zentralbl. f. Chir. **35**, 153, 1908.
- Schmieden, V. und Hayward, E.: Der heutige Stand der experimentellen und therapeutischen Verwertung der Scharlachfarbstoffe. Zeitschr. f. Chir. **112**, 467, 1911.
- Schneider, E.: Die Vitamine in der Chirurgie. Stuttgart 1937.
- Schnider, O.: Die Synthese des Panthenols und seine Umwandlung in Pantothensäure. Festschr. E. Ch. Borell, Basel 1946.
- Sciclounoff, Fr. und Naz, Ed.: La thérapeutique par l'acide pantothénique en application locale. Schweiz. med. W'schr. **26**, 767, 1945.
- Stockmann, M. L.: Wundbehandlung mit ätherischen Ölen. Diss. Zürich 1937.
- Strauß, M.: Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Scharlach R auf das Epithelwachstum. Dtsch. med. W'schr. **36**, 895, 1910.
- Suter, F. A.: Der Perubalsam als Mittel zur Wundbehandlung. Bruns Beiträge **52**, 566, 1907.
- Wainwright, W. W., Nelson, Marjorie, M.: Changes in the Oral Mucosa Accompanying Acute Pantothenic Acid Deficiency in Young Rats. Amer. J. Orthodont. & Oral Surg. **31**, 406, 1945.
- Wittmoser, R.: Die Reverdin-Plastik. Wien 1946.

Zum Abschluß meiner Arbeit habe ich die Freude, Herrn Prof. Dr. K. Ammann für die Ueberlassung des Themas und seine stets wertvolle Unterstützung danken zu dürfen. Herzlicher Dank gebührt auch meiner lieben Braut, sowie Herrn Prof. Dr. H. Graf, Herrn PD. Dr. H. Höfliger, Fräulein Pelloni und Herrn Mahler für ihre wohlwollende Förderung meiner Arbeit. Der Firma F. Hoffmann-La Roche in Basel verdanke ich die mir bereitwilligst zur Verfügung gestellten Bepanthen-Roche Präparate.

IX. Lebenslauf

1927 wurde ich in Rorschach geboren. In Kilchberg-Zürich besuchte ich die Volksschulen. 1946 erwarb ich in Basel, nach Berufswahlklasse und Gymnasium des Institut Juventus in Zürich, das eidgenössische Maturitätszeugnis. Meine Studien an der Universität Zürich schloß ich 1951 mit der Fachprüfung ab. Nach weiterer Ausbildung bei praktizierenden Tierärzten begann ich mit meiner Dissertation an der veterinär-chirurgischen Klinik der Universität Zürich. Jetzt arbeite ich bei verschiedenen praktizierenden Tierärzten und an der Klinik kleiner Haustiere der Universität Zürich.

